

Ema Maria Sacadura Leite Resende

**CONTRIBUTO PARA O ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO *STRESS*
NA RESPOSTA IMUNITÁRIA À VACINA CONTRA A GRIPE
EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Orientação do trabalho:

Doutor António Neves Pires de Sousa Uva
Professor Catedrático
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Comissão tutorial:

Doutor António Neves Pires de Sousa Uva
Professor Catedrático
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor Teodoro Hernandez Briz
Professor Associado
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutora Teresa Margarida Moreira Freire Barbas de Albuquerque
Professora Auxiliar
Departamento de Psicologia do Instituto de Educação e Psicologia
da Universidade do Minho

Ema Maria Sacadura Leite Resende

**CONTRIBUTO PARA O ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO *STRESS*
NA RESPOSTA IMUNITÁRIA À VACINA CONTRA A GRIPE
EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Júri das provas de doutoramento:

Presidente: Reitor da Universidade Nova de Lisboa
por delegação

Doutor **António Neves Pires de Sousa Uva**, Professor Catedrático e
Presidente do Conselho Científico da Escola Nacional de Saúde Pública da
Universidade Nova de Lisboa

Vogais: Doutor **António Neves Pires de Sousa Uva**, Professor Catedrático da Escola
Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor **Teodoro Silva Hernandez Briz**, Professor Catedrático da Escola
Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor **João Manuel Machado Prista e Silva**, Professor Associado da Escola
Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutora **Teresa Margarida Moreira Freire Barbas de Albuquerque**,
Professora Auxiliar da Universidade do Minho

Doutor **Carlos José Pereira da Silva Santos**, Professor Auxiliar da Escola
Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor **António José Feliciano Barbosa**, Professor Auxiliar Convidado com
Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Doutora **Helena Paula Lopes Henriques Rebelo de Andrade**, Investigadora
Auxiliar do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Lisboa, Escola Nacional de Saúde Pública, 22 de Setembro de 2009

Tese de Doutoramento em Saúde Pública
na Especialidade de Saúde Ambiental e
Ocupacional pela Universidade Nova de
Lisboa através da Escola Nacional de
Saúde Pública.

UMAS PALAVRAS DE APREÇO

Quando encarei o desafio deste trabalho, não o fiz sozinha. Foi o apoio incondicional daqueles que confiaram em mim que determinou este meu percurso. Devo-o, no seu essencial, ao Professor Doutor António de Sousa Uva, que, para além de meu orientador, cujo acompanhamento e exigência foram determinantes para o meu crescimento pessoal, foi sempre um amigo que me incentivou e me fez acreditar neste desafio. Para o Professor, por quem tenho enorme admiração e respeito, o meu sincero muito obrigada!

À Prof. Doutora Teresa Margarida Freire e ao Prof. Doutor Teodoro Briz, que também integraram a Comissão Tutorial, os meus sinceros agradecimentos por todo o interesse, sugestões, acompanhamento e incentivo.

Na ENSP / UNL, nomeadamente nos meus colegas e amigos do Grupo de Disciplinas de Saúde Ambiental e Ocupacional, Prof. Doutor João Prista e Silva, Prof. Doutor Carlos Silva Santos e Dr. Carlos Monge, encontrei sempre toda a solidariedade, que agradeço. Um agradecimento muito especial ao Prof. Doutor Florentino Serranheira, também meu colega e amigo, por toda a paciência e ajuda e também pelo incentivo e amizade. Agradeço também ao Dr. Pedro Aguiar a sua disponibilidade e orientação nos métodos de análise estatística e à Dra. Isabel Andrade a pesquisa de textos, além do auxílio nas referências bibliográficas. Ao Prof. Doutor João de Sousa agradeço o bom acolhimento e interesse pelo meu trabalho e ao Dr. Carlos Dias os seus conselhos relativos às questões epidemiológicas.

À Prof. Doutora Helena Rebelo de Andrade e à técnica Anabela Coelho, do Laboratório de Virologia do INSA, agradeço a realização da técnica laboratorial, além da ajuda na definição dos métodos analíticos laboratoriais.

A toda a equipa do Serviço de Saúde Ocupacional do Hospital de Santa Maria, em particular à Enfermeira Regina Rocha, que me acompanhou no trabalho de campo, e ao Dr. Tiago Matoso, pelas suas sugestões, os meus sinceros agradecimentos. Também à Dra. Sancha Ferreira agradeço todo o apoio durante a realização do trabalho de campo e da introdução de dados.

À Prof. Doutora Alexandra Marques Pinto, da Faculdade de Psicologia e das Ciências da Educação da Universidade de Lisboa, e também à Prof. Doutora Teresa McIntyre, do Departamento de Psicologia do Instituto de Educação e Psicologia da Universidade do Minho, agradeço as discussões sobre os aspectos metodológicos, o apoio em referências bibliográficas e a cedência dos questionários.

O trabalho de campo não poderia ter sido realizado sem a colaboração dos enfermeiros do Hospital de Santa Maria que, de um modo totalmente desinteressado, se disponibilizaram para participar neste trabalho. Para todos eles, os meus sinceros agradecimentos.

Muitos amigos me ajudaram e me acompanharam ao longo deste tempo, sem os quais este percurso teria sido muito mais difícil. Em especial quero agradecer ao Prof. Doutor Freitas e Costa, meu director quando trabalhei no Serviço de Pneumologia, pela sua amizade, confiança e sugestões e a amigos como a Madalena Cabeçadas, a Teresa Stanislau, a Joana Carreira, o João de Bragança e o João Fernandes que, de alguma forma, me ajudaram neste trabalho.

Na minha família encontrei todo o carinho e apoio que sustentou a força para persistir neste caminho. Para ela, um beijo de gratidão.

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS.....	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XIX
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XX
LISTA DE ABREVIATURAS	XXI
RESUMO	XXV
SUMMARY	XXVII
RÉSUMÉ.....	XXIX
 PREÂMBULO.....	 31
 I - ENQUADRAMENTO TEÓRICO	 33
 Capítulo 1: Stress relacionado com o trabalho e burnout	 35
1. Conceito de <i>stress</i> relacionado com o trabalho	35
2. Conceito de <i>burnout</i>	43
3. Critérios de distinção entre <i>stress</i> , depressão e <i>burnout</i>	46
4. Alguns aspectos da fisiologia do <i>stress</i>	48
4.1. Envolvimento do cérebro na experiência de <i>stress</i>	48
4.2. Respostas fisiológicas associadas ao <i>stress</i>	50
5. Factores de susceptibilidade ao <i>stress</i>	54
6. Algumas consequências do <i>stress</i> e do <i>burnout</i>	58
6.1. Consequências a nível individual e a nível social	59
6.2. Consequências a nível organizacional.....	63
7- Prestação de cuidados de saúde, <i>stress</i> e <i>burnout</i>	64
7.1. Factores de natureza profissional indutores de <i>stress</i>	67
7.2. <i>Stress</i> e <i>burnout</i> em enfermeiros de unidades específicas dos hospitais	77
7.2.1. <i>Stress</i> e <i>burnout</i> em enfermeiros de unidades de cuidados intensivos	77
7.2.2. <i>Stress</i> e <i>burnout</i> em enfermeiros de unidades oncológicas	79
7.2.3. <i>Stress</i> e <i>burnout</i> em enfermeiros da área da saúde mental	80
7.2.4. <i>Stress</i> e <i>burnout</i> em enfermeiros de unidades de cuidados paliativos	81
7.2.5. <i>Stress</i> e <i>burnout</i> em enfermeiros de outras unidades hospitalares.....	81
8. Aspectos metodológicos da avaliação do <i>stress</i> no trabalho	84
8.1. Questionário <i>The General Health Questionnaire</i>	86
8.2. Questionário <i>Maslach Burnout Inventory – Human Services Survey</i>	90
 Capítulo 2: Resposta imunitária à vacinação.....	 95
1. Sistema imunitário e resposta imunitária.....	95
1.1. Imunidade natural e imunidade específica	96
1.2. Resposta imunitária específica	98
2. Resposta primária e resposta secundária na produção de anticorpos	104
3. Avaliação do sistema imunitário	106
4. Imunogenicidade da vacina contra a gripe	110
4.1. Vírus da gripe e imunidade dos indivíduos	110
4.2. Vacinas contra a gripe	112
4.3. Resposta de anticorpos à vacina contra a gripe	115
5. Factores com potencial influência na resposta à vacinação.....	123
 Capítulo 3. Stress e imunidade	 135
1. Interações entre o sistema nervoso e o sistema imunitário	135
1.1. Mecanismos de comunicação do sistema nervoso com o sistema imunitário	137
1.2. Mecanismos de comunicação do sistema imunitário com o sistema nervoso	142

2. Teorias relativas à influência do <i>stress</i> no sistema imunitário e na doença.....	143
3. Questões metodológicas em estudos sobre <i>stress</i> e imunidade	146
4. Estudos que avaliam associações entre <i>stress</i> psicológico e alterações imunitárias em humanos	151
4.1. <i>Stress</i> e número das células imunitárias	153
4.2. <i>Stress</i> e alteração das funções celulares <i>in vitro</i>	156
4.3. <i>Stress</i> e produção de citocinas	159
4.4. <i>Stress</i> e alterações nas citocinas pró-inflamatórias implicadas na cicatrização de feridas	160
4.5. <i>Stress</i> e alterações nos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada	162
4.6. <i>Stress</i> e reactivação de vírus latentes.....	163
4.7. <i>Stress</i> e níveis de imunoglobulinas.....	165
4.8. <i>Stress</i> e produção de anticorpos em resposta à administração de antígenos.....	166
4.8.1. Alguns estudos que avaliam a associação entre <i>stress</i> e resposta à vacina contra a hepatite B	169
4.8.2. Alguns estudos que avaliam a associação entre <i>stress</i> e resposta à vacina contra a rubéola	172
4.8.3. Alguns estudos que avaliam a associação entre <i>stress</i> e resposta à vacina antipneumocócica.....	172
4.8.4. Alguns estudos que avaliam a associação entre <i>stress</i> e resposta à vacina antimeningocócica.....	173
4.8.5. Alguns estudos que avaliam a associação entre <i>stress</i> e resposta à vacina contra a gripe	174

II – ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO *STRESS* NA RESPOSTA IMUNITÁRIA À VACINA CONTRA A GRIPE EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE..... 183

1. Introdução.....	185
2. Objectivos.....	189
2.1. Objectivos gerais	189
2.2. Objectivos específicos.....	189
3. Metodologia do estudo	191
3.1. Delineamento do estudo	191
3.2. População-alvo identificável, critérios de inclusão, de exclusão e de abandono e população de estudo	191
3.3. Unidade elementar de investigação	193
3.4. Definição da amostra.....	194
3.5. Instrumentos utilizados para avaliação das variáveis não laboratoriais.....	194
3.5.1. Entrevista estruturada	195
3.5.2. Questionários.....	196
3.6. Procedimentos	198
3.7. Operacionalização da medição: definição das variáveis dependentes e independentes	202
3.8. Processamento e análise dos dados	207
3.9. Aspectos éticos	209
4. Resultados	211
4.1. Análise descritiva univariada	211
4.1.1. Características sociodemográficas, da actividade e hábitos de vida dos participantes	211
4.1.2. Títulos de anticorpos dirigidos às hemaglutininas AH ₁ , AH ₃ e BH nos três momentos do estudo	213
4.1.3. <i>Stress</i> na amostra em estudo.....	217
4.1.4. Factores indutores de <i>stress</i> relacionados com o trabalho identificados pelos enfermeiros	221
4.1.5. Características dos serviços de internamento que podem constituir eventuais factores indutores de <i>stress</i> para os enfermeiros.....	225
4.2. Estudo da associação da variável <i>stress</i> com a resposta imunitária à vacina contra a gripe.....	226
4.2.1. Estudo da associação entre a presença de <i>stress</i> e a resposta imunitária à vacina contra a gripe em T ₁	227
4.2.2. Estudo da associação entre <i>stress</i> e redução dos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina em T ₆	230

4.2.3. Estudo da associação de outras variáveis para além da variável <i>stress</i> com o grupo dos casos AH ₁ em T ₆	238
4.2.4. Estudo da associação da variável <i>stress</i> com a variável idade para o total de casos e controlos AH ₁ em T ₆	241
4.2.5. Análise multivariada das variáveis associadas ao grupo dos casos AH ₁ em T ₆	243
4.3. Títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina e história vacinal nos grupos dos casos e dos controlos para as estirpes componentes da vacina da gripe.....	246
4.3.1. Títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina e história vacinal nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ e B, em T ₆	247
4.3.2. Títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina e história vacinal nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ , AH ₃ e B em T ₁	250
4.3.3. Estudo da associação entre <i>stress</i> e o grupo dos casos e dos controlos relativos a cada estirpe vacinal, em T ₁ e em T ₆ , em participantes sem vacinações anteriores	255
4.3.4. Estudo da associação entre a presença de <i>stress</i> e o grupo dos casos e dos controlos relativos a cada estirpe vacinal em T ₁ , em participantes com anticorpos inferiores a quarenta em T ₀	258
4.4. Estudo da associação entre possíveis circunstâncias indutoras de <i>stress</i> relacionado com o trabalho e a presença de <i>stress</i> crónico.....	259
4.4.1. Estudo da associação entre algumas características do trabalho e a presença de <i>stress</i> crónico.....	260
4.4.2. Estudo da associação entre algumas características dos locais de trabalho e a presença de <i>stress</i> crónico nos enfermeiros de serviços de internamento	263
4.5. Estudo da associação entre o trabalho em serviços de internamento com um número muito elevado de doentes falecidos e o grupo dos casos AH ₁ em T ₆	272
5. Discussão	275
5.1. Aspectos metodológicos.....	276
5.1.1. Caracterização e medição da presença de <i>stress</i>	276
5.1.2. Caracterização e medição da resposta imunitária à vacinação em T ₁ e em T ₆	280
5.1.3. Critérios de exclusão e eventuais variáveis de interferência	283
5.2. Estudo da associação entre a presença de <i>stress</i> crónico e a resposta imunitária à vacina contra a gripe	285
5.2.1. Estudo da associação entre a presença de <i>stress</i> crónico e a resposta imunitária à vacina contra a gripe um mês após a administração da vacina.....	286
5.2.2. Estudo da associação entre a presença de <i>stress</i> crónico e a manutenção do título de anticorpos seis meses após a vacinação.....	289
5.3. <i>Stress</i> e circunstâncias indutoras de <i>stress</i> na amostra estudada	297
5.3.1. Circunstâncias indutoras de <i>stress</i> identificadas pela entrevista.....	298
5.3.2. Estudo da associação entre algumas características do trabalho dos enfermeiros e a presença de <i>stress</i> crónico	300
5.3.3. Estudo da associação entre algumas características dos locais de trabalho e a presença de <i>stress</i> crónico nos enfermeiros de serviços de internamento	302
5.4. Associação entre o trabalho em serviços de internamento em que o número de doentes falecidos foi muito elevado e a redução de anticorpos AH ₁ em T ₆	304
6. Conclusões.....	307
7. Perspectivas futuras	315
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	319
ANEXOS	335
Anexo 1 – Consentimento informado	337
Anexo 2 – Questionário inicial	339
Anexo 3 – Guião da entrevista.....	341
Anexo 4 – GHQ ₁₂	345
Anexo 5 – MBI-HSS.....	347
Anexo 6 – Questionário em T ₁ e em T ₆	351
Anexo 7 - Definição das variáveis.....	353
Anexo 8 – Plano de operacionalização das variáveis.....	365

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro nº 1 - Níveis de exaustão emocional, de despersonalização e de realização pessoal em profissionais de saúde.....	66
Quadro nº 2 - Factores indutores de stress identificados por 1.248 enfermeiros de hospitais suíços	73
Quadro nº 3 – Factores indutores de <i>stress</i> mais referidos, por local de trabalho	82
Quadro nº 4 - Pontos de corte nas escalas MBI.....	93
Quadro nº 5 – Critérios de classificação dos resultados no estudo de Pinto.....	94
Quadro nº 6 – Incidência máxima da actividade gripal e vírus <i>Influenza</i> predominantes de 1990-1991 a 2007-2008 em Portugal	110
Quadro nº 7 - Composição das vacinas contra a gripe de 2003 a 2007 no Hemisfério Norte	114
Quadro nº 8 - Exemplos de estudos experimentais que avaliaram os efeitos da lesão e estimulação de áreas cerebrais na resposta imunitária	136
Quadro nº 9 – Intervalos entre os pontos de corte para a amostra estudada no questionário MBI-HSS ...	197
Quadro nº 10 - Características demográficas e estilos de vida da amostra em estudo (n=136).....	212
Quadro nº 11 - História de vacinações contra a gripe da amostra estudada (n=136)	212
Quadro nº 12 - Algumas características da actividade profissional na amostra em estudo (n=136)	213
Quadro nº 13 - Títulos de ac AH1 nos três tempos de estudo e casos AH1 em T1 e em T6.....	215
Quadro nº 14 - Títulos de ac AH ₃ nos três tempos de estudo e casos AH ₃ em T ₁ e em T ₆	216
Quadro nº 15 - Títulos de ac BH nos três tempos de estudo e casos B em T ₁ e em T ₆	216
Quadro nº 16 - Grupo dos casos e dos controlos em T ₁ e em T ₆	217
Quadro nº 17 - Variáveis consideradas para a definição de <i>stress</i> pelo método da triangulação determinadas através da entrevista em T ₀ (n=136).....	218
Quadro nº 18 - Pontuações e classificações de acordo com os pontos de corte nas escalas GHQ ₁₂ e MBI-HSS obtidas na amostra estudada, em T ₀ (n=136)	219
Quadro nº 19 - Stress pelo método da triangulação, definido pelos vários modos considerados nos métodos (n=136)	220
Quadro nº 20 - Concordância e discordância entre a presença de <i>stress</i> usando a entrevista e o GHQ ₁₂ ..	220
Quadro nº 21 - Concordância e discordância entre <i>stress</i> usando a entrevista e a escala EE do MBI	221
Quadro nº 22 - Concordância e discordância entre <i>stress</i> usando o GHQ ₁₂ e a escala EE do MBI.....	221
Quadro nº 23 - Frequência absoluta e relativa dos cinco factores indutores de <i>stress</i> mais vezes referidos pela totalidade da amostra e pelos enfermeiros dos serviços de internamento (enfermarias e UCI)	222
Quadro nº 24 - Factores indutores de <i>stress</i> identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em enfermarias	223

Quadro nº 25 - Factores indutores de <i>stress</i> identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em UCI ..	223
Quadro nº 26 - Factores indutores de <i>stress</i> identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em blocos operatórios.....	224
Quadro nº 27 - Factores indutores de <i>stress</i> identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em serviços de urgência	224
Quadro nº 28 - Caraterísticas dos serviços de internamento, determinadas com base nos dados mensais dos nove meses que antecederam o início do estudo.....	225
Quadro nº 29 - Distribuição dos enfermeiros dos serviços de internamento de acordo com as características dos respectivos serviços (n=108)	226
Quadro nº 30 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₁ (n=135)	227
Quadro nº 31 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₁ , através do teste do Qui-quadrado.....	228
Quadro nº 32 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ (n=136)	228
Quadro nº 33 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ , através do teste do Qui-quadrado.....	228
Quadro nº 34 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ (n=135)...	229
Quadro nº 35 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ , através do teste do Qui-quadrado	229
Quadro nº 36 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos em T ₁ (n=136)	230
Quadro nº 37 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos em T ₁ , através do teste do Qui-quadrado.....	230
Quadro nº 38 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ (n=88)	231
Quadro nº 39 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado.....	234
Quadro nº 40 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ , excluindo os indivíduos com história de asma brônquica (n=83)	235
Quadro nº 41 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ , excluindo os indivíduos com história de asma brônquica, através do teste do Qui-quadrado.....	235
Quadro nº 42 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₆ (n=81)	236
Quadro nº 43 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado.....	236
Quadro nº 44 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆ (n=76).....	236
Quadro nº 45 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado	237
Quadro nº 46 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos em T ₆ (n= 113)	237
Quadro nº 47 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado.....	238

Quadro nº 48 - Distribuição de outras variáveis categóricas, para além do <i>stress</i> , nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆	238
Quadro nº 49 - Análise estatística da distribuição de algumas variáveis categóricas nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado ou do teste exacto de <i>Fisher</i>	239
Quadro nº 50 - Distribuição das variáveis numéricas nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ ..	240
Quadro nº 51 - Análise estatística da distribuição das variáveis numéricas nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	240
Quadro nº 52 - Distribuição da variável idade nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> pelo método da triangulação usando a entrevista, para o total dos casos e controlos AH ₁ em T ₆ (n=88).....	241
Quadro nº 53 - Análise estatística da distribuição da variável idade nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , avaliado pelo método da triangulação usando a entrevista, para o total dos casos e controlos AH ₁ em T ₆ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	241
Quadro nº 54 - Distribuição da variável idade nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂ , para o total dos casos e controlos AH ₁ em T ₆ (n=88).....	242
Quadro nº 55 - Análise estatística da distribuição da variável idade nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , avaliado pelo método da triangulação e usando o GHQ ₁₂ , para o total de casos e controlos AH ₁ em T ₆ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	242
Quadro nº 56 - Distribuição da variável idade nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> avaliado pela combinação dos três métodos, para o total dos casos e controlos AH ₁ em T ₆ (n=88).....	242
Quadro nº 57 - Análise estatística da distribuição da variável idade nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , avaliado pela combinação dos três métodos, para o total de casos e controlos AH ₁ em T ₆ , através do teste de <i>Mann-Whitney</i>	243
Quadro nº 58 - Análise multivariada da variável associada ao grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (presença de <i>stress</i> medida pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂), além das variáveis ac AH ₁ em T ₀ , ac AH ₁ em T ₁ e idade, através da regressão logística múltipla	244
Quadro nº 59 - Análise multivariada da variável associada ao grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (presença de <i>stress</i> medida pelo método da triangulação usando a entrevista), além das variáveis ac AH ₁ em T ₀ , ac AH ₁ em T ₁ e idade, através da regressão logística múltipla.....	244
Quadro nº 60 - Análise multivariada da variável associada ao grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (presença de <i>stress</i> medida pela combinação dos três métodos), além das variáveis ac AH ₁ em T ₀ , ac AH ₁ em T ₁ e idade, através da regressão logística múltipla	245
Quadro nº 61 - História vacinal contra a gripe e títulos de ac AH ₃ ≥40 em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₆	247
Quadro nº 62 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac AH ₃ ≥40 em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado.....	247
Quadro nº 63 - Distribuição dos títulos de ac AH ₃ em T ₀ e em T ₁ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₆	248
Quadro nº 64 - Análise estatística dos títulos de ac AH ₃ em tempos diferentes nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₆ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	248
Quadro nº 65 - História vacinal contra a gripe e títulos de ac BH ≥40 em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆	249

Quadro nº 66 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac BH ≥ 40 em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado	249
Quadro nº 67 - Distribuição dos títulos de ac BH em T ₀ e em T ₁ nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆	250
Quadro nº 68 - Análise estatística dos títulos de ac BH em tempos diferentes nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	250
Quadro nº 69 - História vacinal e títulos de ac AH ₁ em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₁	251
Quadro nº 70 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac AH ₁ ≥ 40 em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₁ , através do teste do Qui-quadrado	251
Quadro nº 71 - Distribuição dos títulos de ac AH ₁ em T ₀ nos grupos dos casos e controlos AH ₁ em T ₁ ..	252
Quadro nº 72 - Análise estatística da variável título de ac AH ₁ em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₁ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	252
Quadro nº 73 - História vacinal e títulos de ac AH ₃ em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁	252
Quadro nº 74 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac AH ₃ ≥ 40 em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ , através do teste do Qui-quadrado	253
Quadro nº 75 - Distribuição dos títulos de ac AH ₃ em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁	253
Quadro nº 76 - Análise estatística da variável título de ac AH ₃ em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	253
Quadro nº 77 - História vacinal e títulos de ac BH em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁	254
Quadro nº 78 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac BH ≥ 40 em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ , através do teste do Qui-quadrado.....	254
Quadro nº 79 - Distribuição dos títulos de ac BH em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ ..	254
Quadro nº 80 - Análise estatística da variável título de ac BH em T ₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ , através do teste <i>Mann-Whitney</i>	254
Quadro nº 81 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₁ , em participantes sem vacinações anteriores (n= 64)	255
Quadro nº 82 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₁ , em participantes sem vacinações anteriores, através do teste exacto de <i>Fisher</i>	255
Quadro nº 83 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ , em participantes sem vacinações anteriores (n= 64)	256
Quadro nº 84 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ , em participantes sem vacinações anteriores, através do teste exacto de <i>Fisher</i>	256
Quadro nº 85 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ , em participantes sem vacinações anteriores (n= 64)	256
Quadro nº 86 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ , em participantes sem vacinações anteriores, através do teste do Qui-quadrado ou do teste exacto de <i>Fisher</i>	257

Quadro nº 87 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆ , em participantes sem vacinações anteriores (n=54)	257
Quadro nº 88 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₆ , em participantes sem vacinações anteriores, através do teste do Qui-quadrado.....	257
Quadro nº 89 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ , em participantes com ac AH ₃ < 40 em T ₀ (n=50)	258
Quadro nº 90 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos AH ₃ em T ₁ , em participantes com ac AH ₃ < 40 em T ₀ , através do teste exacto de <i>Fisher</i>	258
Quadro nº 91 - Distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ , em participantes com ac BH < 40 em T ₀ (n=20).....	259
Quadro nº 92 - Análise estatística da distribuição da variável <i>stress</i> nos grupos dos casos e dos controlos B em T ₁ , em participantes com ac BH < 40 em T ₀ , através do teste exacto de <i>Fisher</i>	259
Quadro nº 93 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação e usando a entrevista (n=136)	260
Quadro nº 94 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de <i>stress</i> medido pelo método da triangulação usando a entrevista, através do teste do Qui-quadrado	260
Quadro nº 95 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂ (n=136)	261
Quadro nº 96 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de <i>stress</i> medido pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂ , através do teste do Qui-quadrado	261
Quadro nº 97 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI (n=136)	262
Quadro nº 98 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de <i>stress</i> medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI, através do teste do Qui-quadrado	262
Quadro nº 99 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem <i>stress</i> , medido pela combinação dos três métodos (n=136).....	263
Quadro nº 100 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de <i>stress</i> medido pela combinação dos três métodos, através do teste do Qui-quadrado.....	263
Quadro nº 101 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando a entrevista (n=108)	264
Quadro nº 102 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam os participantes e a presença de <i>stress</i> medido pelo método da triangulação usando a entrevista, através do teste do Qui-quadrado	265
Quadro nº 103 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂ (n=108)	266

Quadro nº 104 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos Serviços de internamento onde trabalham os participantes e a presença de <i>stress</i> medido pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂ , através do teste do Qui-quadrado	267
Quadro nº 105 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI (n=108).....	267
Quadro nº 106 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam os participantes e a presença de <i>stress</i> medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI, através do teste do Qui-quadrado.....	270
Quadro nº 107 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pela combinação dos três métodos (n=108)	271
Quadro nº 108 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam os participantes e a presença de <i>stress</i> medido pela combinação dos três métodos, através do teste do Qui-quadrado	272
Quadro nº 109 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com o número de doentes falecidos no serviço de internamento onde trabalhavam, nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆ (n=67)	272
Quadro nº 110 - Estudo da associação entre o trabalho num serviço de internamento com um número muito elevado de doentes falecidos e o grupo dos casos AH ₁ em T ₆ , através do teste do Qui-quadrado..	273

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura nº 1 - Relação entre acontecimentos de vida, características e estados psicológicos e alterações imunológicas	62
Figura nº 2 – Modelo teórico da relação entre <i>stress</i> e saúde-doença	144

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico nº 1 - Representação gráfica da distribuição da variável <i>stress</i> pelo método da triangulação usando a entrevista, nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆	232
Gráfico nº 2 - Representação gráfica da distribuição da variável <i>stress</i> medida pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂ , nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆	232
Gráfico nº 3 - Representação gráfica da distribuição da variável <i>stress</i> medida pelo método da triangulação usando a escala EE-MBI nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆	233
Gráfico nº 4 - Representação gráfica da distribuição da variável <i>stress</i> combinando os três métodos nos grupos dos casos e dos controlos AH ₁ em T ₆	233
Gráfico nº 5 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que o número de doentes falecidos era muito elevado, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando a entrevista (n=108)	265
Gráfico nº 6 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em Serviços em que o número de doentes falecidos era muito elevado, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando o GHQ ₁₂ (n=108)	266
Gráfico nº 7 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em Serviços em que o número de doentes falecidos era muito elevado, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação e usando a escala EE do MBI (n=108).....	268
Gráfico nº 8 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que a taxa de letalidade era elevada, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação e usando a escala E.E. do MBI (n=108)	269
Gráfico nº 9 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que a percentagem de doentes idosos era elevada, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI (n=108)	269
Gráfico nº 10 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que o número de doentes falecidos foi muito elevado, nos grupos com <i>stress</i> e sem <i>stress</i> , medido pela combinação dos três métodos (n=108)	271

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACTH – *Adrenocorticotropic hormone* ou hormona adrenocorticotrófica (língua portuguesa)
- Ac AH₁ – Forma simplificada de escrita relativa aos anticorpos dirigidos à hemaglutinina do vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₁N₁
- Ac AH₃ – Forma simplificada de escrita relativa aos anticorpos dirigidos à hemaglutinina do vírus *Influenza* do subtipo H₃N₂
- Ac AH₁N₁ – Anticorpos dirigidos à hemaglutinina do vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₁N₁
- Ac AH₃N₂ – Anticorpos dirigidos à hemaglutinina do vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₃N₂
- Ac BH – Anticorpos dirigidos à hemaglutinina do vírus *Influenza* tipo B
- AH₁ – Forma simplificada de escrita relativa à estirpe do vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₁N₁, componente da vacina contra a gripe de 2007-2008
- AH₃ – Forma simplificada de escrita relativa à estirpe do vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₃N₂, componente da vacina contra a gripe de 2007-2008
- B – Forma simplificada de escrita relativa à estirpe do vírus *Influenza* tipo B, componente da vacina contra a gripe de 2007-2008
- AH₁N₁ – Vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₁N₁
- AH₁N₂ – Vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₁N₂
- AH₃N₂ – Vírus *Influenza* tipo A do subtipo H₃N₂
- ADN – Ácido Desoxirribonucleico
- ARN – Ácido Ribonucleico
- AVP – Arginina-vasopressina
- BO – Blocos operatórios
- CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*
- CD₃ – *Cluster of differentiation 3*
- CD₄ – *Cluster of differentiation 4*
- CD₈ – *Cluster of differentiation 8*
- CD₄₀ – *Cluster of differentiation 40*
- CMV – *Citomegalovirus* ou Citomegalovírus (língua portuguesa)
- ConA – *Concanavalin* ou concanavalina (língua portuguesa)
- CRF – *Corticotrophin Releasing Factor* ou factor libertador de corticotrofina (língua portuguesa)
- DHEA – *Dehydroepiandrosterone* ou deidroepiandrosterona (língua portuguesa)
- D – Despersonalização
- EBV – *Epstein-Barr Virus* ou Vírus *Epstein-Barr* (língua portuguesa)
- EE – Exaustão emocional
- GHQ – Questionário *The General Health Questionnaire*

- GHQ₁₂ – Versão de doze itens do questionário *The General Health Questionnaire*
- GHQ₂₈ – Versão de vinte e oito itens do questionário *The General Health Questionnaire*
- HLA - *Human Leucocytes Antigen* ou antígenos leucocitários humanos (língua portuguesa)
- HSE – *Health and Safety Executive*
- HSV₁ - *Herpes Simplex* tipo 1
- IFN γ – *Interferon- γ* ou interferão gama (língua portuguesa)
- Ig – Imunoglobulina
- IgA – Imunoglobulina A
- IgD – Imunoglobulina D
- IgE – Imunoglobulina E
- IgG – Imunoglobulina G
- IgM – Imunoglobulina M
- IL₁ – Interleucina 1
- IL₂ – Interleucina 2
- IL₄ – Interleucina 4
- IL₅ – Interleucina 5
- IL₆ – Interleucina 6
- IL₈ – Interleucina 8
- IL₁₀ – Interleucina 10
- IL₁₂ – Interleucina 12
- IL₁₃ – Interleucina 13
- KLH - *Keyhole limpet hemocyanin*
- MBI – *Maslach Burnout Inventory*
- MBI – ES - *Maslach Burnout Inventory – Educators Survey*
- MBI – GS - *Maslach Burnout Inventory – General Survey*
- MBI – HSS - *Maslach Burnout Inventory – Human Services Survey*
- MHC – *Major Histocompatibility Complex* ou complexo major de histocompatibilidade (língua portuguesa)
- NIOSH – *National Institute for Occupational Safety and Health*
- PHA – *Phytohemagglutinin* ou fito-hemaglutinina (língua portuguesa)
- PVN – *Paraventricular nucleus* ou núcleo paraventricular (língua portuguesa)
- PWM - *Pokweed mitogen*
- RP – Realização pessoal
- SNC – Sistema nervoso central
- SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- T₀ – Início do estudo, imediatamente anterior à vacinação contra a gripe
- T₁ – Momento um mês após a vacinação contra a gripe

- T₆ – Momento seis meses após a vacinação contra a gripe
- TH₁ – T *Helper* 1
- TH₂ – T *Helper* 2
- TNF α – *Tumor Necrosis Factor α* ou factor de necrose tumoral alfa (língua portuguesa)
- TNF β – *Tumor Necrosis Factor β* ou factor de necrose tumoral beta (língua portuguesa)
- UCI – Unidade ou Unidades de Cuidados Intensivos
- UH – Unidades Hemaglutinantes
- UK – *United Kingdom*
- USA – *United States of America*
- VCA – *Vírus capsídeo antígeno* ou antígeno da capsídeo viral (língua portuguesa)

RESUMO

Os profissionais de saúde podem estar expostos a vários factores indutores de *stress* crónico nomeadamente de natureza profissional destacando-se, entre os seus possíveis efeitos, a diminuição da resposta de anticorpos após administração de vacinas, entre as quais, a vacina contra a gripe. Uma vez que os trabalhadores da saúde estão expostos a factores indutores de *stress* e, simultaneamente, a agentes biológicos cujos efeitos poderão ser prevenidos pela vacinação, é pertinente estudar a influência do *stress* na resposta imunitária à vacina contra a gripe em enfermeiros.

Constituíram objectivos deste trabalho: **(1)** estudar a associação entre a presença de *stress* crónico em enfermeiros hospitalares e a “insuficiente” resposta imunitária à vacina contra a gripe, avaliada um mês após a vacinação (T_1); **(2)** estudar a associação entre a presença de *stress* crónico em enfermeiros hospitalares e a redução dos títulos de anticorpos dirigidos às hemaglutininas seis meses após a vacinação (T_6) e **(3)** identificar algumas características das unidades de internamento e do trabalho dos participantes que possam estar associadas à presença de *stress* crónico e estudar a sua possível associação com a resposta imunitária à vacina contra a gripe.

Realizou-se um estudo caso-controlo incorporado num estudo de coortes e a amostra em estudo foi constituída por 136 enfermeiros saudáveis (83,8% sexo feminino; média de idades de 33anos) de um hospital universitário. Realizaram-se entrevistas individuais e aplicaram-se as versões portuguesas dos questionários *The General Health Questionnaire* (GHQ₁₂) e *Maslach Burnout Inventory – Human Services Survey* (MBI-HSS) para determinação da presença de *stress* crónico pelo método da triangulação, no início do estudo (T_0) e realizou-se a recolha de dados relativos à caracterização de elementos de trabalho nas unidades de internamento. Foi administrada a vacina contra a gripe e determinou-se os títulos de anticorpos dirigidos às hemaglutininas de cada estirpe componentes da vacina contra a gripe utilizada em 2007, antes da vacinação, um mês e seis meses após a vacinação.

Não se encontrou associação, ao nível de significância de 5%, entre a presença de *stress* e a “insuficiente” resposta à vacina contra a gripe, avaliada pela taxa de indivíduos que apresentaram um aumento, ao fim de um mês, inferior a quatro vezes os títulos de anticorpos antes da vacinação. No entanto, encontrou-se uma maior proporção de indivíduos com *stress* no grupo de participantes em que ocorreu uma diminuição do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina AH₁ (ac AH₁) em T_6 , quando comparado com o respectivo grupo controlo. A diferença entre grupos foi estatisticamente significativa, quando se avaliou a presença de *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista ($p=0,006$), pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂ ($p=0,045$) e ainda usando a combinação dos três critérios ($p=0,001$). Após análise multivariada, verificou-se que a associação entre a presença de

stress e a redução dos ac AH₁ em T₆ manteve significado estatístico (respectivamente, $p=0,010$, $p=0,042$ e $p=0,002$) e apresentou *odds ratio* ajustados, em função de cada um dos métodos de avaliação da presença de *stress*, de 3,643, de 2,733 e de 5,223.

A quantidade de trabalho percebida como sobrecarga constituiu o factor indutor de *stress* mais vezes referido (58,8% da amostra e 61,8% dos enfermeiros de unidades de internamento), seguida dos conflitos entre profissionais. O contacto com o sofrimento e a morte de doentes foram identificados em quarto lugar pela amostra, mas em segundo pelos enfermeiros de unidades de internamento. Nesses, verificou-se uma associação positiva entre trabalhar em Serviços onde o número de doentes falecidos foi muito elevado e a presença de *stress*, medido pelo método da triangulação usando a entrevista ($p=0,039$), usando o GHQ₁₂ ($p=0,019$), usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS ($p=0,012$) e pela combinação dos três métodos ($p=0,014$). Verificou-se também uma associação positiva entre a presença de *stress*, identificada pelo método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS, e o trabalho em serviços de internamento onde a percentagem de doentes idosos ($p=0,025$) e a taxa de letalidade ($p=0,036$) foram elevadas. Contudo, não se encontrou associação entre a exposição muito frequente ao sofrimento e à morte de doentes e a redução do título de ac AH₁ em T₆. Possivelmente, a exposição a esse factor indutor de *stress*, apesar de estar relacionada com a presença de *stress* nos enfermeiros de serviços de internamento, não foi suficientemente intenso para, por si só, estar associada à redução do título de ac AH₁ em T₆.

A associação encontrada entre a presença de *stress* crónico e a redução do título de anticorpos AH₁ em T₆ vem apoiar a resposta à questão de investigação inicialmente colocada de que o *stress* poderá influenciar negativamente a manutenção dos títulos de anticorpos, mesmo em indivíduos adultos não idosos. Assim, o risco de um enfermeiro com *stress* apresentar redução do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe AH₁N₁ – A/Solomon Islands/3/2006 ao fim dos seis meses do estudo, foi 3,6, 2,7 ou 5,2 vezes superior ao de um enfermeiro sem *stress*, consoante o critério de *stress* ter sido determinado, respectivamente, pelo método da triangulação usando a entrevista, pelo método da triangulação utilizando o GHQ₁₂ ou pela combinação dos três critérios.

PALAVRAS-CHAVE: Saúde e Segurança do Trabalho; Saúde Ocupacional; Medicina do Trabalho; stress; stress relacionado com o trabalho; imunidade; stressores profissionais; enfermeiros; vacina contra a gripe.

SUMMARY

Health workers may be exposed to various factors causing chronic stress namely those related directly to their activity, in particular the decrease in the capacity of the response of antibodies after the administration of the vaccines, amongst others the Influenza vaccine. Since health workers are exposed to factors causing stress and at the same time biological agents, whose effects may be prevented through vaccination, it is important to study the influence of stress in the immunity response to the Influenza vaccine on nurses.

The aims of this study are: **(1)** to examine the relation between chronic stress in hospital nurses and the “insufficient” immunity response to the Influenza vaccine, assessed at one month after vaccination (T_1); **(2)** to examine the relation between chronic stress in hospital nurses and the decrease of the hemagglutinin titles of antibodies six months after vaccination (T_6); **(3)** to identify some characteristics of internment units and the work of the participants that may be related to the presence of chronic stress and to study its possible relation with the immunity response to the Influenza vaccine.

A control-case study, integrated in a coortes study, was carried out and the sample under analysis consisted of 136 healthy nurses (83,8% female; average age 33 years old) from a university hospital. Several individual interviews were conducted and the portuguese versions of *General Health Questionnaire* (GHQ_{12}) and *Maslach Burnout Inventory – Human Services Survey* (MBI-HSS) was applied in order to determine the presence of chronic stress, using the triangulation method at the beginning of the study (T_0). Data concerning the particular features of the internment units was collected. The Influenza vaccine was administered and the titles of hemagglutinin antibodies of each strain composing the Influenza vaccine used in 2007, before vaccination, and a month and six months after vaccination, were determined.

There was no statistically relevant (5%) relation between stress and the “insufficient” immune response to the Influenza vaccine, according to the rate of individuals that showed, after a month, a level of antibodies concentration lower than four times the level prior to the vaccination. Nevertheless, there was a greater number of individuals with stress in the group of participants in which there was a decrease of the hemagglutinin titles of antibodies AH_1 (ac AH_1) in T_6 , when compared to the control group under study. The difference between groups was statistically relevant when assessing the presence of stress by triangulation method using the interview ($p=0,006$), by triangulation method using the GHQ_{12} ($p=0,045$) and by the combination of the three criteria ($p=0,001$). After multivariate analysis, it was verified that the

relation between the presence of stress and the reduction of the ac AH₁ in T₆ was statistically relevant (respectively, $p=0,010$, $p=0,042$ and $p=0,002$) and the odds ratio were, according to each of the methods used to assess the presence of stress, 3,643, 2,733 and 5,223.

Overwork was the most emphasised stress-causing factor (58,8% of the sample and 61,8% of the nurses working in the Internment Units), followed by conflicts arousing among co-workers. Witnessing the suffering and death of patients was ranked as the fourth cause of stress, but the second by the nurses of the internment units. The former revealed a positive connection between working in the services, where there was a high rate of deaths, and the presence of *stress*, when assessing the presence of stress by triangulation method using the interview ($p=0,039$), the GHQ₁₂ ($p=0,019$), the MBI-HSS emotional exhaustion scale ($p=0,012$) and by the combination of the three criteria ($p=0,014$). There was also a connection between the presence of *stress*, identified by the method of triangulation using the MBI-HSS emotional exhaustion scale, and working in the internment units, where the percentage of elderly people ($p=0,025$) and the mortality rate ($p=0,036$) were high. However, there was no connection between frequent exposure to suffering and death in patients and the reduction of ac AH₁ titres, in T₆. Although one can establish a connection between *stress* in nurses working in the internment units and the aforementioned stress-causing factor, the exposure to that factor was not, per se, intense enough to reduce the ac AH₁ titre in T₆.

The relation found between the presence of chronic stress and the reduction of AH₁ antibodies titres in T₆ corroborates the hypothesis that stress can negatively influence the titre of antibodies, even in non-elderly adults. Thus, and according to the criteria used to define *stress*, by the triangulation method using the interview, by the triangulation method using the GHQ₁₂ or the combination of the three criteria respectively, the risk of a nurse suffering from stress showing a reduction in the titre of hemagglutinin antibodies for the strain AH₁N₁ – A/Solomon Islands/3/2006 six-month after Influenza vaccine was 3,6, 2,7 or 5,2 times greater than on a nurse suffering from no stress at all.

KEY WORDS: Health and Work Safety; Occupational Health, Work Medicine; stress, work-related stress; immunity; occupational stress-causing factors; nurses; Influenza vaccine.

RÉSUMÉ

Les professionnels de la santé peuvent être exposés à différents facteurs inducteurs de stress chronique de nature professionnelle. On remarque, parmi les effets possibles, une baisse de la réponse des anticorps après l'administration de vaccins, comme en particulier, le vaccin de la grippe. Lorsque les professionnels de la santé ont été exposés à des facteurs inducteurs de stress, et de manière simultanée, à des agents biologiques dont les effets pourront être prévenus par la vaccination, il est pertinent d'étudier l'influence du stress dans la réponse immunitaire au vaccin de la grippe chez les infirmiers.

Ils ont constitué des objectifs d'études et de discussion :

(1) étudier l'association entre la présence de stress chronique chez les infirmiers, en milieu hospitalier, et la "insuffisant" réponse immunitaire au vaccin de la grippe, vérifiée à un mois après la vaccination (T_1); (2) étudier l'association entre la présence de stress chronique chez les infirmiers, en milieu hospitalier, et la réduction de la teneur des anticorps dirigé à la hémagglutinine six mois après la vaccination (T_6) (3) identifier certaines caractéristiques des unités d'internement, et étudier les aspects du travail des participants, qui puissent être associée à la présence de stress chronique et étudier sa possible association avec la réponse immunitaire au vaccin de la grippe.

Une étude cas-contrôle incorporée dans une étude de groupe a été réalisée et un échantillon, pour étude, a été constitué par 136 infirmiers sains (83,8% de sexe féminin, âge moyen 33 ans) travaillant dans un hôpital universitaire. Des entretiens individuels ont été réalisés et les versions portugaises des questionnaires de *General Health Questionnaire* (GHQ₁₂) et *Maslach Burnout Inventory- Human Service Survey* (MBI-HSS) ont été utilisés pour déterminer la présence de stress chronique grâce à la méthode de triangulation, au début de l'étude (T_0) et un relevé de données relatives à la caractérisation d'éléments de travail dans les unités d'internement a été fait. Le vaccin de la grippe a été administré et les teneurs en anticorps dirigés aux hémagglutinines de chaque composant du vaccin de la grippe pour 2007 ont été déterminés, avant la vaccination et un mois et six mois après.

On n'a pas trouvé d'association, à un niveau significatif de au moins 5%, entre la présence de stress et la "insuffisant" réponse au vaccin de la grippe, évaluée par le taux d'individus qui ont présenté une augmentation, à la fin du mois, inférieur à quatre fois la teneur des anticorps par rapport à avant la vaccination. Cependant, on a trouvé une plus grande proportion d'individus victimes de stress dans le groupe des participants où il y a eu une baisse de la teneur des anticorps dirigé à la hémagglutinine AH₁ (ac AH₁) en T_6 , après comparaison avec le respectif groupe de contrôle. La différence entre les groupes a été statistiquement significative lorsqu'on a vérifié la présence de stress grâce à la méthode de triangulation, en utilisant l'entretien ($p=0,006$), par la méthode de triangulation en utilisant le GHQ₁₂ ($p=0,045$) et en utilisant aussi la combinaison des trois critères ($p=0,001$). Après une analyse

multivariée, on a vérifié que l'association entre la présence de stress et la réduction des ac AH₁ en T₆ a conservé un signifié statistique (respectivement, $p=0,010$, $p=0,042$ et $p=0,002$) et a présenté des *odds ratio* ajustés, en fonction de chacune des méthodes de vérification de la présence de stress de 3,643, de 2,733 et de 5,223.

La quantité de travail perçue comme une surcharge constitue le facteur inducteur de stress le plus souvent cité (58,8% de l'échantillon et 61,8% des infirmiers des unités d'internement), suivi par les conflits entre professionnels. Le contact avec la souffrance et la mort des patients a été placé en quatrième position par l'échantillon, mais en deuxième position par les infirmiers des unités d'internement. Dans ces cas, on a vérifié une association évidente entre le fait de travailler dans des services où le nombre de patients décédés a été très élevé et la présence de stress, identifiée par la méthode de triangulation, en utilisant l'entretien ($p=0,039$), le GHQ₁₂ ($p=0,019$), l'échelle de fatigue émotionnelle du MBI-HSS ($p=0,012$) et en utilisant aussi la combinaison des trois critères ($p=0,014$). On a aussi vérifié une association positive entre la présence de stress, identifiée par la méthode de triangulation, en utilisant l'échelle de fatigue émotionnelle du MBI-HSS et le travail dans des services d'internement où le pourcentage de malade âgés ($p=0,025$) et le taux de mortalité ont été élevés ($p=0,036$). Malgré tout, on n'a pas trouvé d'association entre l'exposition très fréquente à la souffrance et à la mort des patients et la réduction de la teneur de ac AH₁ en T₆. Probablement l'exposition à ce facteur inducteur de stress, bien qu'elle soit liée à la présence de stress chez les infirmiers des services d'internement, n'a pas été suffisamment intense pour, en elle-même, être associée à la réduction de la teneur ac AH₁ en T₆.

L'association trouvée entre la présence de stress chronique et la réduction de la teneur des anticorps AH₁ en T₆ vient renforcer l'hypothèse que le stress pourra influencer négativement la manutention des teneurs en anticorps même chez les individus adultes jeunes. Donc le risque qu'un infirmier stressé présente une réduction de la teneur en anticorps dirigés à la hémagglutinine de le composant AH₁N₁-A/Solomon Island/3/2006 à la fin des six mois d'études a été 3,6, 2,7 ou 5,2 fois supérieure à celui d'un infirmier sans stress, après avoir déterminé le critère de stress, respectivement par la méthode de triangulation utilisant l'entretien, par la méthode de triangulation utilisant le GHQ₁₂ ou par la combinaison des trois critères.

MOTS-CLÉS: santé et sécurité du travail, santé occupationnelle, médecine du travail, stress, stress lié au travail, immunité, facteurs de stress professionnels, infirmiers, vaccin de la grippe.

PREÂMBULO

O trabalho tem um papel central na vida das pessoas e é provável que um trabalho estimulante contribua para a saúde dos indivíduos. No entanto, a actividade e as condições de trabalho em que esta se realiza, também podem constituir fontes de *stress*.

O *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) define *stress* no trabalho como a resposta, física e emocional, que ocorre quando as exigências do trabalho excedem as capacidades, os recursos e as necessidades do trabalhador (USA.NIOSH, 2006). Apesar de o *stress* relacionado com o trabalho poder ser influenciado pela personalidade do indivíduo e por outros factores pessoais que determinam a avaliação de um acontecimento como gerador de *stress* (SPECTOR, 1999), existe suficiente evidência de que, determinadas condições de trabalho em que se desenvolve a actividade possam constituir factores indutores de *stress* para a maioria dos indivíduos.

O *burnout*, por sua vez, assemelha-se ao *stress* crónico relacionado com o trabalho. Todavia é um fenómeno mais complexo e específico, pois é constituído pelas componentes de exaustão emocional, despersonalização e falta de realização profissional, em que a componente de exaustão emocional é em tudo semelhante ao *distress* crónico relacionado com o trabalho (SCHAUFELI, 1999).

A actividade dos profissionais de saúde caracteriza-se por apresentar múltiplas exigências não só a nível físico mas, sobretudo, a nível psicológico, o que justificou a inclusão das profissões de medicina e de enfermagem entre as sete profissões mais geradoras de *stress*, por parte do *Health and Safety Executive*, do Reino Unido (UK.HSE, 2003).

Actualmente existe suficiente evidência científica de que o sistema nervoso central e o sistema imunitário comunicam entre si através de mecanismos neuronais e neuro-endócrinos (WRONA, 2006) e que as reacções de *stress* poderão afectar a função imunitária dos indivíduos, ainda que essa relação se revele muito complexa.

De qualquer modo, apesar da investigação sobre os efeitos da exposição a factores indutores de *stress* nas respostas imunitárias ser dificultada pelo facto: (1) da avaliação da situação poder variar significativamente de indivíduo para indivíduo e (2) de diferentes emoções estarem associadas a respostas fisiológicas distintas, vários artigos de revisão (COHEN, HERBERT, 1996; GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005; HERBERT, COHEN, 1993a; PRUETT, 2001; PRUETT, 2003; SEGERSTROM, MILLER, 2004) chegaram a conclusões idênticas: o *stress*, caracterizado de várias formas, afecta o sistema imunitário, pelo menos segundo o critério baseado nas medições de diversos parâmetros imunológicos.

Na verdade, se a exposição a acontecimentos objectivos e de curta duração (factores indutores de *stress* agudo) parece ter uma acção essencialmente estimuladora do sistema imunitário, em especial do número das células *Natural Killer* (DHABHAR, 2002; SEGERSTROM, MILLER, 2004), já o *stress* de longa duração está predominantemente associado à supressão de diversos parâmetros imunológicos, nomeadamente de parâmetros funcionais (COHEN, HERBERT, 1996; HERBERT, COHEN, 1993a; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

O *stress*, e mais especificamente o *distress* prolongado, além dos efeitos na resposta imunitária celular, parece diminuir a resposta de anticorpos específicos após vacinação, podendo modular a resposta imunológica primária e secundária (BURNS et al., 2003b). Em humanos, a avaliação da resposta de anticorpos após vacinação constitui uma possibilidade válida para estudar a resposta imunológica, *in vivo*, existindo actualmente evidência de que elevados níveis de *distress* psicológico crónico estão associados a uma diminuição da resposta mediada por anticorpos após administração de diversas vacinas, (BURNS et al., 2003b; BURNS, 2004; COHEN, MILLER, RABIN, 2001; GLASER et al., 1998), entre as quais a vacina contra a gripe.

No contexto dos trabalhadores da saúde, parece ser particularmente importante estudar a influência do *stress* na resposta imunitária à vacinação, uma vez que eles estão expostos a factores de risco de natureza psicossocial e, simultaneamente, a agentes biológicos, cujos efeitos poderão ser muitas vezes prevenidos através da vacinação.

I - ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Capítulo 1: *Stress* relacionado com o trabalho e *burnout*

1. Conceito de *stress* relacionado com o trabalho

A palavra *stress* enraíza no verbo latino (i) *stringo*, *stringere*, *strinxi*, *strictum*, que significa *comprimir*, *restringir*, *apertar* (SERRA, 1999). Os termos “tensão” e “carga ou pressão”, que significam, respectivamente, deformação sofrida por um objecto (resposta) e força externa que lhe é exercida são, muito frequentemente, utilizados como sinónimos de *stress*.

O conceito de *stress* tem sido abordado cientificamente em três perspectivas que se sobrepõem parcialmente (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; HESPANHOL, 2005). A perspectiva psicológica é a mais actual, surgindo na sequência de críticas efectuadas às duas perspectivas que a precederam.

A perspectiva fisiológica, baseada nas respostas do indivíduo, foi inicialmente desenvolvida por Selye (SELYE, 1956). Para este autor, o *stress* correspondia à resposta fisiológica induzida por estímulos adversos (factores indutores de *stress*), que era uma resposta não específica, que ele denominou de Síndrome Geral de Adaptação.

O *stress* é, deste modo, tratado como uma variável dependente, correspondendo a uma resposta fisiológica não específica e generalizada. De acordo com Selye, aquela síndrome é composta por três fases que se sucedem: (1) a fase de alarme, na qual ocorre a activação do sistema nervoso simpático e da medula suprarrenal correspondendo à activação dos mecanismos de defesa; (2) a fase de resistência, que é acompanhada da activação do córtex da suprarrenal e onde se atinge um nível máximo de adaptação e (3) a fase de exaustão, que poderá ocorrer se a exposição a factores indutores de *stress* se mantiver. Neste caso, acontece a reactivação terminal do sistema nervoso vegetativo e da glândula suprarrenal, verificando-se o colapso dos recursos adaptativos (SELYE, 1956).

O modelo de *stress* de Selye inclui vários conceitos, nomeadamente o conceito de factor indutor de *stress*, que consiste na circunstância (ou factor) que representa uma ameaça para o organismo (MENDES, 2002).

As respostas “mal adaptativas” e “adaptativas” também foram referidas por Selye, correspondendo aos conceitos de *Distress* e de *Eustress*. O *distress* consiste numa resposta negativa, desgastante e com consequências potencialmente nefastas para a saúde do indivíduo, enquanto que o *eustress* se refere a uma resposta dinamizadora, positiva, constituindo-se ela própria uma oportunidade de desenvolvimento pessoal que, de alguma forma, reforça ou mesmo fortalece a saúde (SERRA, 1999).

No presente estudo, o *stress* crónico refere-se unicamente ao *distress* de longa duração. Este parece ser a única resposta capaz de influenciar negativamente a imunidade dos indivíduos, pelo que os dois termos são aqui referidos como sinónimos.

Uma outra abordagem define o *stress* como uma característica ou estímulo do ambiente, nomeadamente do ambiente de trabalho, que se apresenta com características nocivas. Aqui considera-se o *stress* como um aspecto objectivamente mensurável, tratando-o como uma variável independente (HESPANHOL, 2005). Deste modo, o termo *stress* refere-se a características objectivas de uma situação, produzindo uma reacção denominada *strain* que, apesar de na maioria das vezes ser reversível poderá, ocasionalmente, tornar-se irreversível e produzir lesão.

Para Frasquilho, cada indivíduo possui um nível óptimo de estímulos que denomina *eustress*. De acordo com a mesma autora, caso aqueles sejam mantidos por muito tempo, ou sejam demasiado intensos, passam a ter um impacto negativo (*strain*) e transformam-se em *distress* (FRASQUILHO, 2003; FRASQUILHO, 2005).

A linha de investigação de Holmes e Rahe (HOLMES, RAHE, 1967) insere-se nesta abordagem e tem estudado o efeito dos grandes acontecimentos de vida (*Major Life Events*, na bibliografia anglo-saxónica) sobre a saúde das pessoas. Estes grandes acontecimentos de vida, de que são exemplos a morte do cônjuge, o despedimento ou o aparecimento de uma doença crónica, constituem estímulos de natureza psicossocial capazes de induzir um esforço de reajustamento por parte do indivíduo.

Contudo, as correlações encontradas entre os *Major Life Events* e as medidas de mudança de saúde são pouco esclarecedoras, além de que os aborrecimentos diários (*hassles*) poderão também influenciar negativamente a saúde dos indivíduos (SERRA, 1999). Serra considera ainda os acontecimentos desejados que não ocorreram (*nonevents*) e os traumas ocorridos na fase de desenvolvimento, que poderão vir a ter consequências negativas na vida adulta.

As características objectivas da situação, ou factores indutores de *stress*, têm sido classificadas de acordo com várias dimensões, tais como a duração (ELLIOT, EISDORFER, 1982 citados por SEGERSTROM, MILLER, 2004; SERRA, 1999), a intensidade (SERRA, 1999) e a evolução (ELLIOT, EISDORFER, 1982 citados por SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Especialmente as circunstâncias de curta duração podem surgir na vida real ou ser criadas experimentalmente e parecem induzir reacções distintas daquelas circunstâncias que habitualmente persistem por tempo indeterminado na vida da pessoa, obrigando-a a reestruturar a sua identidade ou as suas funções sociais (SERRA, 1999). No meio profissional, é provável que coexistam estes dois tipos de circunstâncias, apesar das de natureza crónica se revelarem mais interessantes quando se pretende estudar eventuais associações com efeitos negativos no sistema imunitário.

Determinadas circunstâncias dão origem a uma sequência de reacções, como é o caso de um desastre natural. Contudo, apesar dos indivíduos afectados não saberem exactamente quando acabam as perturbações, eles têm a noção de que, em algum momento, elas irão terminar. Outras experiências traumáticas, como a violação na infância, ocorreram no passado mas podem continuar a modificar a função imunitária devido às suas sequelas emocionais e cognitivas (SERRA, 1999).

Aquelas duas perspectivas (*stress* como estímulo e *stress* como resposta) baseiam-se num conceito relativamente simples estímulo-resposta, em que o indivíduo, de um modo passivo, traduz as características do ambiente em respostas fisiológicas e psicológicas, sem respeitar as diferenças individuais de natureza psicológica a nível dos processos cognitivos e de percepção.

Actualmente, a perspectiva mais aceite para a definição e estudo do *stress* refere-se àquele como um estado psicológico, “... *do qual é parte constituinte e reflecte um processo de interacção entre a pessoa e o seu ambiente, nomeadamente o ambiente de trabalho*” (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000, p. 56). Quando estudado, ele poderá ser inferido a partir da existência de inter-relações problemáticas entre a pessoa e o ambiente, sendo medido a nível de processos cognitivos e de reacções emocionais que acompanham tais interacções (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

Diversas variantes da perspectiva psicológica dominam a teoria contemporânea do *stress* no trabalho, das quais se destacam as teorias interaccionais e as transaccionais. As teorias transaccionais representam um desenvolvimento das teorias interaccionais e estão relacionadas com elas.

As teorias interaccionais baseiam-se nas características estruturais da interacção da pessoa com o seu ambiente de trabalho.

A teoria da adequação entre o indivíduo e o seu trabalho, considera que o *stress* no trabalho ocorre quando as atitudes e as capacidades dos trabalhadores não vão de encontro às exigências da actividade profissional ou quando esta não corresponde às necessidades do indivíduo, sendo fundamental considerar o modo como ele avalia a sua situação de trabalho (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

Outra teoria interaccional diz respeito ao modelo de exigências no trabalho-controlo (latitude de decisão), inicialmente definido por Karasek e a que posteriormente Johnson adicionou uma outra dimensão relacionada com o suporte social no trabalho (JOHNSON, 1996). Verhaeghe e colaboradores encontraram uma maior proporção de indivíduos com *stress* elevado em trezentos e quinze enfermeiros, quando comparados com um grupo controlo de seiscentos e doze profissionais de áreas não relacionadas com a saúde, ainda que com o mesmo nível educacional e sociodemográfico. O grupo dos enfermeiros apresentou exigências de trabalho mais elevadas e menor latitude de decisão que o grupo controlo (VERHAGHE et al., 2003).

No entanto, as teorias interaccionais também foram postas em causa por não considerarem as características individuais dos trabalhadores. As teorias transaccionais,

pelo contrário, baseiam-se nos processos cognitivos e nas reacções emocionais que acompanham a interacção do indivíduo com o seu meio. Esta perspectiva vem na sequência das conclusões de Lazarus, para quem a avaliação cognitiva de determinada situação (ou estímulo) é determinante para a resposta emocional subsequente (LAZARUS, 1993). Este autor refere-se ao *stress* como a relação que se estabelece entre a “carga” sentida pelo ser humano e a resposta fisiológica e psicológica que o indivíduo desencadeia perante aquela, de acordo com a sua percepção relativamente às exigências do meio e da avaliação que faz das suas capacidades para enfrentar tais exigências.

De acordo com os modelos transaccionais, o *stress* é um estado psicológico negativo, envolvendo aspectos cognitivos implicados na avaliação e também aspectos emocionais, pelo que se verifica uma variabilidade na forma e na intensidade das reacções entre os indivíduos. Contudo, as diferenças individuais parecem ser mais pronunciadas na exposição aos pequenos acontecimentos do que na exposição a grandes acontecimentos (SERRA, 1999).

A avaliação é o processo que atribui significado às relações entre a pessoa e o ambiente, existindo um componente primário e um componente secundário (FOLKMAN, LAZARUS, 1986). A avaliação primária envolve a monitorização contínua da relação da pessoa com o seu ambiente (em termos de exigências, constrangimentos, capacidades, competências e suporte social), focando-se na existência de um problema, cujo reconhecimento é habitualmente acompanhado por emoções desagradáveis e desconforto generalizado. A avaliação secundária envolve uma análise mais detalhada e gera possíveis estratégias para lidar com o problema (processo de *coping*), constituindo uma parte importante de todo o processo de *stress*.

O *coping* corresponde aos recursos intrapessoais ou extrapessoais disponíveis por um indivíduo quando se encontra perante uma situação indutora de *stress*, que se relacionam com características da personalidade e com as redes sociais em que se apoia. Estes recursos são habitualmente moderadores do impacto do *stress* sobre a saúde-doença, uma vez que influenciam a percepção de *stress* e intervêm no próprio processo de *stress* (PINTO, 2000).

Os comportamentos de *coping* consistem numa resposta à percepção das exigências ou ameaças colocadas pela circunstância indutora de *stress* e embora as estratégias de *coping* sejam específicas da situação em causa, parece que cada indivíduo apresenta tendências para utilizar determinadas estratégias de *coping* (CARVER, SCHEIER, 1994).

Contudo, uma pessoa pode usar diversas estratégias de *coping* e estas podem variar em função das sucessivas reavaliações que ela vai efectuando das circunstâncias indutoras de *stress* e dos recursos que possui para lidar com elas (CARVER, SCHEIER, 1994). Aquelas estratégias traduzem-se no que a pessoa pensa e realiza em cada momento, perante uma circunstância indutora ou factor indutor de *stress*.

Tais estratégias de *coping* podem ser classificadas como estratégias centradas na resolução do problema, que parecem associar-se a uma melhor saúde física e psicológica, e como estratégias de *coping* centradas na regulação das emoções. Para estratégias que se centram no apoio social, a sua classificação não parece ser consensual, sendo abordadas como evitamento ou como dirigidas simultaneamente à resolução do problema e à regulação emocional (PINTO, 2000). Por sua vez, Serra (SERRA, 1999; SERRA, 2005) considera as estratégias de *coping* centradas na resolução do problema, na emoção e na interacção social.

Wykes e Whittington (WYKES, WHITTINGTON, 1991) estudaram as estratégias utilizadas pelos enfermeiros de um serviço de psiquiatria em caso de incidentes de violência física e o seu estudo revelou que cada participante referia em média três estratégias de *coping*. Parece tratar-se de um processo dependente do contexto, complexo e dinâmico, em que a escolha e utilização com sucesso dessas respostas são determinadas pela natureza da situação, pela avaliação efectuada e pelos recursos pessoais e sociais disponíveis.

O *stress* surge quando o indivíduo avalia determinada situação como sendo importante para o próprio e percebe que não consegue lidar com as exigências impostas ou com as ameaças ao seu bem-estar, o que gera ansiedade ou depressão. Pode ser pensado como um processo contínuo de interacção do indivíduo com o seu meio, em que a pessoa vai fazendo avaliações dessa interacção e tentativas para lidar com o problema, algumas das

quais com pouco sucesso. Assim, o *stress* é condicionado pela percepção de que as exigências excedem os recursos ou aptidões do indivíduo, o que é manifestado pelo próprio a níveis fisiológico, psicológico e social (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

No grego antigo, a palavra “*agos*” correspondia a “trabalho” e estava associada a significados como “queimado”, “ansiedade”, “dor”, “esforço” e “castigo” (IACOVIDES, 2003). Nos tempos actuais, pelo contrário, o trabalho é considerado como um dos principais valores da sociedade, tendo um papel central na vida das pessoas e contribuindo para a saúde dos indivíduos. De acordo com Serra, o trabalho constitui uma fonte de rendimento, confere estatuto social, influencia a auto-estima e também a identidade do indivíduo. Constitui ainda uma fonte de motivação, de realização pessoal, de crescimento psicológico e permite adquirir conhecimentos e estabelecer contactos sociais (SERRA, 1999).

Diversos estudos verificaram que o desemprego está na origem de *distress* e depressão (IACOVIDES, 2003). Claussen e colaboradores encontraram prevalências de depressão, de ansiedade e de patologia psicossomática quatro a dez vezes superiores em desempregados comparativamente a indivíduos com emprego (CLAUSSEN, BJORN DAL, HJORT, 1993).

No entanto, o ambiente de trabalho também pode facilitar o aparecimento de experiências de *distress*. Ross e Altmaier (ROSS, ALTMAIER, 1994, p.12) referem-se ao *stress* no trabalho como “*a interacção das condições de trabalho com as características do indivíduo, de tal modo que as exigências que lhe são criadas ultrapassam a sua capacidade de lidar com as mesmas*”. Por sua vez o NIOSH define *stress* relacionado com o trabalho como “*...harmful physical and emotional responses that occur when the requirements of the job do not match the capabilities, resources, or needs of the worker...*” (USA.NIOSH, 2006) ou seja, a resposta física e emocional que ocorre quando as exigências do trabalho excedem as capacidades, recursos ou necessidades do trabalhador.

O *Health and Safety Executive*, do Reino Unido, refere-se ao *stress* no trabalho como uma “... *adverse reaction people have to excessive pressure or other types of demand placed on them ... Pressure is part and parcel of all work and helps to keep us motivated. But excessive pressure can lead to stress, which undermines performance, is costly to employers and can make people ill...*” (UK.HSE, 2006).

A experiência de *stress* no trabalho está relacionada com a percepção que os trabalhadores têm relativamente às dificuldades em lidar com aspectos da sua situação de trabalho, aspectos estes que são valorizados pelos mesmos. A sua situação de trabalho engloba a exposição a factores de risco de natureza física e de natureza psicossocial dependentes das condições de trabalho e também da própria actividade em si mesma.

O estado de *stress* é habitualmente acompanhado de tentativas para lidar com um problema subjacente (processo de *coping*) e por alterações cognitivas, comportamentais e da função fisiológica (SCHECK, KINICKI, DAVY, 1997). Essas alterações são muitas vezes adaptativas a curto prazo mas, a longo prazo, podem causar efeitos na saúde do trabalhador.

O *stress* relacionado com o trabalho é considerado um problema de saúde muito frequente entre a população trabalhadora. Um inquérito efectuado em 1992 a trabalhadores da União Europeia refere que quarenta e oito por cento dos inquiridos identificavam a actividade profissional como causadora de perturbações do seu estado de saúde, sendo o *stress* referido como a perturbação mais frequente (COOPER, LIUKKONEN, CARTWRIGHT, 1996). Num outro estudo realizado por Paoli, o qual incluiu 15.986 trabalhadores dos quinze países que constituíam então a União Europeia, o *stress* constituiu um dos três problemas de saúde mais referidos pelos inquiridos (PAOLI, 1997).

2. Conceito de *burnout*

O termo *burnout* parece ser proveniente do verbo “*to burn out*” que significa falhar, desgastar e estar exausto por exigências excessivas de energia, força ou recursos (FREUDENBERGER, 1974). Em 1974, esse autor, médico psiquiatra, publicou o artigo intitulado “*Staff burn out*” na sequência de ter observado perdas progressivas da energia, da motivação e do empenho, acompanhadas por uma diversidade de sintomas mentais e físicos, em voluntários que lidavam com toxicodependentes. Freudenberger foi assim determinante na constituição do estudo do *burnout* como fenómeno psicológico.

Na mesma época, mas de um modo independente, ocorreram os trabalhos realizados pela psicóloga social Christina Maslach (MASLACH, 1976), relativamente ao *burnout*. Essa autora estudou a forma como os profissionais de saúde lidavam com as exigências emocionais do trabalho e observou que alguns deles estavam emocionalmente exaustos, tinham desenvolvido percepções negativas acerca dos seus doentes e duvidavam da sua competência profissional. Posteriormente, desenvolveu o modelo multidimensional do *burnout* e construiu o MBI – *Maslach Burnout Inventory* (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996), contribuindo de um modo determinante para a conceptualização e estudo do *burnout*.

Assim, o conceito de *burnout* surgiu como um problema social fortemente associado a problemas sentidos pelos profissionais, particularmente os da área da saúde, tendo sido abordado de acordo com duas perspectivas: (1) a perspectiva clínica, iniciada por Freudenberger, e orientada para a intervenção, que conduziu à categorização de um enorme número de sintomas de ordem afectiva, cognitiva, física, comportamental e motivacional e (2) a perspectiva empírica, posteriormente continuada pela abordagem fundamentada na teoria (PINTO, 2000), iniciada por Maslach e marcada pelo desenvolvimento de medidas normalizadas que permitiram a abordagem científica desse conceito teórico.

Desde então, o *burnout* tornou-se um tema muito investigado no meio académico contando, em 1998, com cerca de 5500 publicações, predominantemente nas áreas da saúde (34%) e do ensino (27%) (SCHAUFELI, 1999).

Schaufeli e Enzmann (SCHAUFELI, ENZMANN, 1998, p. 36, citado por SCHAUFELI, 1999), após revisão de várias definições de *burnout*, propuseram a seguinte definição: “O *burnout* é um estado mental negativo, persistente, que ocorre em indivíduos sem patologia psiquiátrica, primariamente caracterizado por exaustão e acompanhado por *distress* (a nível afectivo, cognitivo, físico e comportamental), sensação de eficácia reduzida, diminuição da motivação e desenvolvimento de atitudes e comportamentos disfuncionais no trabalho. Este estado psicológico desenvolve-se gradualmente e passa despercebido ao próprio durante muito tempo. Os sintomas estão relacionados com o trabalho e com intenções frustradas, sendo que estratégias inadequadas de coping parecem ter um papel importante no desenvolvimento do *burnout*.”

A definição de *burnout* mais vezes citada é a proposta por Maslach e colaboradores (SCHAUFELI, 1999) que se referem ao *burnout* como “uma síndrome de exaustão emocional, despersonalização e reduzida realização profissional que pode ocorrer em indivíduos que trabalham com pessoas” (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996, p.4). O *burnout* é, deste modo, uma experiência individual de *stress* englobado num contexto de relações sociais complexas, envolvendo o conceito do próprio e dos outros no trabalho (MASLACH, LEITER, 2000).

Maslach e Leiter contextualizam o *burnout* num modelo multidimensional, com três componentes distintas: (1) a exaustão, em que o trabalhador se sente esgotado e vazio dos seus recursos emocionais e físicos, sem energia para encarar o dia seguinte ou os outros no trabalho (MASLACH, LEITER, 2000); (2) a despersonalização, que se refere a uma resposta excessivamente desprendida, hostil ou negativa ao trabalho (incluindo muitas vezes uma perda do idealismo) (MASLACH, LEITER, 2000), em que o profissional acaba por usar o cinismo, a rigidez ou ignora os sentimentos do doente (FRASQUILHO, 2005) e (3) a reduzida realização profissional ou ineficácia, que reflecte sentimentos de diminuição da competência e da produtividade e que conduz à baixa auto-estima no trabalho. Esta componente representa a dimensão de auto-avaliação do *burnout* (MASLACH, LEITER, 2000).

A despersonalização é considerada uma dimensão típica da síndrome de *burnout* e um elemento que permite distingui-la do *distress* (FRASQUILHO, 2005), tratando-se de uma dimensão interpessoal e não individual, que habitualmente se desenvolve em

resposta à exaustão emocional continuada, no sentido da protecção do próprio, mas com uma percepção desumanizada e impessoal dos doentes (no caso dos profissionais de saúde) (MASLACH, LEITER, 2000).

O *burnout* representa um processo de adaptação resultante da exposição prolongada a circunstâncias indutoras de *stress* de natureza profissional, em que a despersonalização se revela como uma estratégia de *coping* disfuncional, pois contribui para o agravamento e para a cronicidade do *burnout* com disfunção crónica (MASLACH, LEITER, 2000). De acordo com estes autores, esta síndrome não surge subitamente, mas resulta da exposição prolongada a factores indutores de *stress* de natureza profissional.

O *burnout* é entendido como uma variável contínua, situando-se entre níveis baixos, ou moderados a elevados, e não como uma variável dicotómica, a qual está presente ou ausente (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996) e representa a fase final, mais extrema do *stress* (FRASQUILHO, 2005). Uma elevada motivação parece ser um requisito necessário para o surgimento do *burnout* (FRASQUILHO, 2005).

O *burnout* parece ter origem na presença de esforços muito elevados e desproporcionados (de tempo, de envolvimento emocional, de empatia) e na insatisfação (*outcome* negativo), em presença de condições de trabalho indutoras de *stress* (elevadas exigências). Afecta principalmente enfermeiros, médicos, assistentes sociais, professores e outros indivíduos em profissões que exigem contacto directo com pessoas (IACOVIDES et al., 2003).

As consequências do *burnout* podem ser muito graves para os profissionais, mas também repercutir-se nos doentes e na própria organização através da deterioração na qualidade dos serviços prestados contribuindo para o aumento do absentismo, do *turnover* e da insatisfação profissional. Esta síndrome também parece estar correlacionada com vários índices de disfunção referidos pelo próprio, nomeadamente insónia, exaustão física, conflitos familiares e aumento do consumo de álcool ou de drogas (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

3. Critérios de distinção entre *stress*, depressão e *burnout*

O *burnout* pode ser considerado como uma resposta complexa e prolongada a factores de origem profissional indutores de *stress*, cuja actividade requer elevado envolvimento emocional, surgindo em situações em que o indivíduo percepciona as suas capacidades como insuficientes para responder à situação em presença (JESUS, 2005). Deste modo, assemelha-se ao *stress* crónico relacionado com o trabalho, mas é um fenómeno mais complexo e específico, pelo que são considerados conceitos distintos (SCHAUFELI, 1999).

O *stress* é uma experiência vivida por todos os indivíduos e corresponde a um processo de transacção entre a pessoa e o meio, que pode ter efeitos positivos ou negativos, de acordo com os conceitos de *eustress* e *distress* (FRASQUILHO, 2005). Por sua vez, a exaustão emocional, que é a componente individual do *burnout*, assemelha-se ao *distress* crónico em ambiente profissional. Tende a ocorrer em indivíduos motivados, apresentando inicialmente elevadas expectativas e envolvimento no seu trabalho e que, no final, revelam apenas efeitos exclusivamente negativos (MASLACH, LEITER, 2000). Assim, e de acordo com Maslach e Leiter, a exaustão emocional é uma experiência de *distress* crónico, relacionado com o trabalho, que inclui sentimentos de desgaste emocional e de “esgotamento” dos recursos emocionais.

O que parece fazer efectivamente a distinção entre *stress* e *burnout* é a estrutura interpessoal deste último fenómeno que, para além do desgaste de energia, apresenta comportamentos e atitudes negativas no trabalho. O *burnout* tem, deste modo, uma natureza de várias dimensões, pois para além da exaustão emocional, inclui o desenvolvimento de atitudes negativas de despersonalização e ainda a falta de realização profissional, esta última correspondendo a uma avaliação negativa de resultado.

Em síntese, em toda a informação referida na bibliografia consultada, a exaustão emocional assemelha-se ao *stress* relacionado com o trabalho, correspondendo a uma experiência subjectiva de *distress* crónico de origem profissional. Por sua vez, o fenómeno do *burnout* engloba também duas outras dimensões, que dizem respeito às

concepções e atitudes da pessoa relativamente aos outros (doentes, colegas, superiores hierárquicos) e a si próprio (perda de realização pessoal).

Por sua vez a depressão é uma síndrome clínica, que atinge a vida do indivíduo no seu todo, enquanto que o *burnout* diz respeito a um processo de crise nas relações profissionais (ambiente social no trabalho) constituindo, desse modo, aspectos psicológicos distintos. O estudo de Leiter e Durup confirmou que o *burnout* é uma síndrome complexa trifactorial, pelo que os seus componentes estão mais relacionados entre si do que com qualquer aspecto da depressão (LEITER, DURUP, 1994), sendo o *burnout* e a depressão duas entidades nosológicas distintas.

Segundo Schaufeli (SCHAUFELI, 1999), alguns estudos, apesar de não conclusivos, sugerem que o *burnout* pode conduzir à depressão. Teoricamente, a nível de sequência temporal, a depressão parece seguir o *burnout* e não o contrário.

Iacovides e colaboradores referem que a maioria dos indivíduos que sofrem de *burnout* não manifesta sintomatologia depressiva, embora os mais jovens com *burnout* tenham apresentado maior percentagem de sintomas depressivos *minor* do que ausência de sintomas depressivos, sugerindo uma relação entre estas duas síndromes. O mesmo estudo ainda sugere que uma pessoa pode sofrer de depressão *major* e ao mesmo tempo não sofrer de *burnout* (IACOVIDES et al., 1999). Apesar da depressão, que influencia negativamente toda a vida do indivíduo, também poder causar problemas no trabalho, profissionais empenhados com depressão podem exercer a sua função sem sofrerem de *burnout*. Contudo, as duas síndromes podem coexistir originando sintomatologia qualitativamente diferente, quando comparada com a de qualquer uma delas isoladamente (IACOVIDES et al., 2003).

Elevadas exigências psicológicas no trabalho, baixos níveis de decisão e de suporte social e o próprio *stress* relacionado com o trabalho são factores preditivos de depressão subsequente (NIEDHAMMER et al., 1998), pelo que a adversidade de natureza psicossocial parece ser um factor contributivo importante para a depressão *major*, em alguns indivíduos. Têm sido encontrados em indivíduos com depressão alterações nos níveis de corticóides (também associados à resposta de *stress*) e ainda de outras

hormonas como a deidroepiandrosterona (DHEA - *dehidroepiandrosterone*), a qual parece moderar os efeitos do cortisol (HERBERT, 1999).

4. Alguns aspectos da fisiologia do *stress*

O cérebro está directamente envolvido na resposta do organismo aos factores indutores de *stress*, uma vez que o medo e a ansiedade são acontecimentos neuronais. É ele que dirige o sistema nervoso autónomo e o sistema endócrino na experiência de *stress* sendo, por outro lado, alvo da acção retrógrada de hormonas circulantes. Entre estas hormonas encontram-se os glicocorticóides que, entre outros efeitos, limitam a síntese de factor libertador de corticotrofina (CRF – *Corticotrophine Releasing Factor*) e de vasopressina (McEWEN, 2003).

4.1. Envolvimento do cérebro na experiência de *stress*

Perante um potencial acontecimento indutor de *stress*, a informação sensorial dirige-se para o tálamo, que orienta os sinais para outras regiões do cérebro, nomeadamente para o córtex cerebral. O córtex pré-frontal integra a informação proveniente de outras regiões cerebrais e atribui significado à informação recebida, tendo portanto um papel fundamental na avaliação dos acontecimentos (MENDES, 2002).

As emoções experimentadas durante as avaliações primária e secundária dependem das conexões do córtex pré-frontal com o sistema límbico, que inclui a amígdala e o hipocampo.

A amígdala recebe informação de natureza sensorial proveniente de diversas estruturas, de que são exemplos o neocórtex temporal, o tálamo e o bulbo olfactivo e projecta informação para várias regiões do sistema nervoso, tais como outras áreas do sistema límbico e também para o córtex cerebral (HERBERT, 1999). A amígdala também está relacionada com o medo, incluindo o medo condicionado (KAGAN, SCHULKIN, 1995)

e o complexo amigdalóide parece ter como função associar um estímulo sensorial com a resposta emocional subsequente, influenciando o modo como o cérebro de um indivíduo percebe e interpreta esse estímulo (HERBERT, 1999).

A atenção relativamente ao hipocampo dirige-se, principalmente, para os efeitos da resposta de *stress* nesta estrutura cerebral. Sendo o hipocampo particularmente sensível aos glicocorticóides, quando os seus níveis se encontram persistentemente aumentados podem ocorrer alterações no circuito neuronal do hipocampo, reduzindo a eficácia do processo cognitivo e a capacidade de lidar com situações ameaçadoras (HERBERT, 1999; McEWEN, 2003).

As avaliações e emoções geradas vão induzir modificações fisiológicas, uma vez que o neocórtex frontal está conectado com a amígdala e com o hipotálamo e portanto poderá influenciar estas regiões cerebrais implicadas no *stress*. Apesar das suas funções mais bem estudadas serem a função intelectual e cognitiva (HERBERT, 1999), é possível que o córtex frontal tenha também um papel importante no processamento neuronal das respostas emocionais aos factores indutores de *stress*.

O hipotálamo está implicado na organização coordenada da resposta de *stress*, uma vez que é ele que controla a maioria das funções neurovegetativas e endócrinas, sendo que a activação de determinada região hipotalâmica parece depender da natureza do factor indutor de *stress*. Por exemplo, o *stress* de natureza social estimula o núcleo paraventricular (PVN – *Paraventricular nucleus*) a expressar um grande número de peptídeos, entre os quais o *Corticotrophin releasing factor* (CRF) e a arginina-vasopressina (AVP), os quais são dois neuropeptídeos que estimulam a produção de hormona adrenocorticotrófica (ACTH – *Adrenocorticotrophic Hormone*) e que têm propriedades ansiogénicas, imunossupressoras e efeitos anoréticos (McEWEN, 2003). Outro peptídeo que parece estar envolvido na resposta de *stress* é a pró-opiomelanocortina, podendo ser expressa pelo núcleo arqueado do hipotálamo sob acção do CRF (HERBERT, 1999).

A resposta de *stress* parece activar diversos sistemas neuroquímicos, que incluem as classes dos aminoácidos, das monoaminas, dos peptídeos e dos esteróides que, por sua vez, originam diversas alterações nas funções cerebrais. Entre as monoaminas

encontram-se a noradrenalina, que responde principalmente ao *stress* agudo, a serotonina, que mostra uma activação mais persistente, e a dopamina libertada nomeadamente pelo córtex frontal, a qual tem sido detectada na exposição de animais ao *stress* (HERBERT, 1999).

Os peptídeos são numerosos e incluem o CRF e a AVP que originam comportamentos do tipo ansioso, estimulam o sistema nervoso autónomo e também as hormonas suprarrenais. Por sua vez os esteróides, que entram no cérebro principalmente a partir da corrente sanguínea, interagem a nível dos receptores com as aminas e com os peptídeos (HERBERT, 1999).

4.2. Respostas fisiológicas associadas ao *stress*

Uma grande variedade de estímulos físicos, químicos e psicológicos, denominados de “factores indutores de *stress*”, induz uma resposta psicológica e fisiológica complexa nos mamíferos (PRUETT, 2003).

A resposta de *stress* resulta de uma ameaça percebida à homeostasia, causando alterações importantes na actividade autónoma e na secreção hormonal, nomeadamente de cortisol. Esta resposta visa conseguir a estabilidade através da mudança, ajudando a recuperar a homeostasia. Contudo, cada indivíduo pode reagir distintamente dependendo das suas características genéticas e das suas experiências prévias (McEWEN, 2003).

O conceito de *stress* de Selye corresponde à resposta fisiológica resultante da activação dos eixos neuronal, neuroendócrino e endócrino, com preponderância para a activação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O sistema nervoso autónomo é activado poucos segundos após a exposição ao estímulo, mas a sua activação diminui progressivamente, cessando quinze a trinta minutos após o desaparecimento da situação que a originou. Aquele prepara o organismo para uma acção intensa e imediata, disponibilizando uma grande quantidade de energia e promovendo alterações fisiológicas como o aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória, da pressão arterial e da glicemia. Simultaneamente, ocorre a

activação do sistema nervoso periférico que, regulando o nível de tensão dos músculos, os prepara para a acção (MENDES, 2002).

Quando o estímulo se mantém, o sistema nervoso autónomo activa a medula das glândulas suprarrenais que liberta catecolaminas, cujos efeitos são idênticos aos produzidos pela activação do sistema nervoso simpático, mas a resposta é mais prolongada. Se a situação indutora de *stress* persiste, é activado o eixo endócrino. A activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, com a libertação de glicocorticóides pelo córtex da suprarrenal, tem sido sistematicamente associada ao *stress*, embora outros eixos endócrinos também sejam activados (MENDES, 2002).

Lunberg e Hellstrom encontraram uma relação entre o número de horas semanais de trabalho e os níveis de cortisol salivar em mulheres, determinados num estudo transversal em quatro medições matinais de quinze em quinze minutos (LUNDBERG, HELLSTROM, 2002).

Os corticóides têm efeitos diversos no organismo, positivos e negativos, dependendo de factores como a dose e o tempo em que permanecem a níveis elevados. Os efeitos positivos estão associados a exposições agudas a níveis baixos ou intermédios e incluem, por exemplo, a acção nos processos de adaptação, que são vitais para a sobrevivência, reduzindo a vulnerabilidade a doenças auto-imunes, à febre e às lesões por exposição aos metabolitos das catecolaminas e do álcool e ainda levando ao aumento de parâmetros imunitários por recrutamento para os locais onde são necessários. Os efeitos negativos englobam, nomeadamente, a resistência à insulina, a acumulação abdominal de gorduras, o aumento dos lípidos no soro, a supressão imunitária e a diminuição da memória, associadas à elevação significativa (e crónica) dos níveis de corticóides (LUNDBERG, HELLSTROM, 2002; McEWEN, 2003).

Um outro papel importante dos glicocorticóides é a contra-regulação da própria resposta de *stress*, quer pela redução do CRF e de vasopressina (interferindo deste modo no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal), quer pela redução da síntese (e da libertação) de noradrenalina. A chave da adaptação de sucesso parece ser a auto-regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, sendo possível que as densidades relativas dos

diferentes tipos de receptores adrenérgicos e serotoninérgicos cerebrais possam influenciar a boa ou má adaptação (McEWEN, 2003).

Assim, as respostas fisiológicas de *stress* parecem ser principalmente caracterizadas pela activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Esta activação aumenta quer os níveis de glicocorticóides por estimulação do córtex suprarrenal, quer os níveis séricos de adrenalina e noradrenalina pela activação da medula suprarrenal. Ocorre ainda a libertação de noradrenalina nas terminações adrenérgicas pela activação do sistema nervoso simpático (WHITNALL, 1993) que também enervam a medula óssea, o baço, o timo e outros tecidos linfóides (ADER, FELTEN, COHEN, 1990). Muitos outros mediadores parecem estar igualmente associados às respostas fisiológicas de *stress*, pelo que as concentrações de diversas hormonas como os opiáceos endógenos, a bombesina, a prolactina, a hormona de crescimento, a melatonina, a testosterona e as hormonas tiroideias podem estar aumentadas ou diminuídas e podem contrabalançar, pelo menos parcialmente, os efeitos dos corticóides (PRUETT, 2003).

A analogia entre o conceito de *stress* desenvolvido por SELYE (1956) e o *stress* como fenómeno psicológico implica considerar também os aspectos psicológicos do *stress* e não apenas a manutenção homeostática do organismo, característica da síndrome geral de adaptação que pode resultar de uma série de estímulos não psicológicos, de que é exemplo o frio (LEITE, UVA, 2007).

Perante a presença de determinados factores indutores de *stress*, múltiplas vias podem ser activadas diferenciadamente ou em simultâneo. A activação de diferentes vias perante factores indutores de *stress* de natureza psicológica poderá estar relacionada com avaliações distintas que os indivíduos fazem de uma situação indutora de *stress*, em determinado momento, gerando diferentes emoções (PRUETT, 2003).

Desconhece-se pois, o padrão neuroendócrino associado a cada situação indutora de *stress* (particularmente de *stress* psicológico), podendo existir diferentes padrões de respostas neuronais e neuroendócrinas de indivíduo para indivíduo, e até no mesmo indivíduo, em tempos diferentes.

Actualmente a bibliografia sugere que a síndrome de resposta a circunstâncias indutoras de *stress* psicológico não é inespecífica, existindo diferenças subtis no tipo de resposta, de que é exemplo a resposta associada às catecolaminas (SAAB, KLINE, 2000). Há igualmente evidência de que também pode ocorrer a activação de outros eixos hormonais, cuja activação diferenciada e sobreposta parece ser influenciada por múltiplas dimensões circunstanciais e individuais, pelo que a resposta fisiológica é muito mais complexa do que aquela que foi inicialmente descrita.

As alterações psicofisiológicas que ocorrem no contexto de exposição induzida a factores indutores de *stress* agudo de natureza psicológica (*stress* induzido e de curta duração), podem ajudar-nos a compreender a complexidade das respostas em situações de *stress* e as possíveis implicações para a saúde, como a doença coronária ou a hipertensão. Os factores indutores de *stress* de natureza psicológica também têm impacto noutras funções orgânicas, como sejam as funções neuroendócrina e imunitária, uma vez que as células do sistema imunitário possuem receptores para os mediadores de *stress* (ADER, FELTEN, COHEN, 1990).

As utilizações de bloqueios farmacológicos adrenérgicos têm sido particularmente úteis para compreender o modo como os padrões de resposta a factores indutores de *stress* agudo, de natureza psicológica, são mediados pela actividade de receptores α adrenérgicos ou β adrenérgicos.

O padrão um é caracterizado por aumento da actividade β_1 adrenérgica, diminuição do tónus vagal, vasodilatação nos músculos esqueléticos, aumento da frequência cardíaca e elevação da pressão arterial, primariamente devido à elevação do *output* cardíaco. Pensa-se que este tipo de resposta está associada a factores psicológicos indutores de *stress* que envolvem um *coping* activo, rejeição sensorial ou trabalho mental (SAAB, KLINE, 2000).

O padrão dois está associado a aumentos da actividade α adrenérgica e do tónus vagal, à vasoconstrição nos músculos esqueléticos, a ligeiras alterações da frequência cardíaca e à elevação da pressão arterial devido ao aumento da resistência periférica, ocorrendo essencialmente perante o *coping* passivo, o evitamento, a inibição, a aceitação sensorial e a vigilância (SAAB, KLINE, 2000).

Apesar dos dois padrões de resposta referidos estarem frequentemente associados com respostas de *coping* activo e passivo, tem-se verificado que algumas tarefas que implicam *coping* activo, como o cálculo aritmético e o falar em público, apresentam uma mistura dos padrões de resposta. Mesmo as respostas aos factores experimentais indutores de *stress* agudo, podem ser modificadas por uma diversidade de factores como as expectativas, o tipo de instruções, a possibilidade de controlo, os incentivos, as diferenças individuais para apresentar um determinado padrão de resposta e as características psicológicas de cada indivíduo (SAAB, KLINE, 2000).

A diversidade e a complexidade nas respostas fisiológicas ainda parece ser muito maior, quando se pretende conhecer o padrão neuroendócrino associado à exposição a factores psicológicos indutores de *stress*, de natureza crónica e não induzidos laboratorialmente (PRUETT, 2003).

5. Factores de susceptibilidade ao *stress*

Os modelos transaccionais do *stress* contemplam a existência de diferenças individuais na experiência de *stress*, nos processos de *coping* e ainda na relação entre *stress* e saúde.

As pessoas diferem na percepção das exigências da sua actividade profissional, na capacidade de lidar com essas exigências, na percepção das suas capacidades e no controlo que possuem e que percebem. Diferem também em relação à sua necessidade de suporte social e à percepção do suporte social disponível (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000). Essas diferenças podem depender de factores genéticos e também de experiências prévias (McEWEN, 2003).

De acordo com Serra (SERRA, 2005), a vulnerabilidade ao *stress* está relacionada com factores biológicos, sociais, psicológicos e de personalidade, com base nos quais o mesmo autor desenvolveu uma escala de tipo *Likert* para avaliar a vulnerabilidade ao *stress*, em relação com o desenvolvimento de psicopatologia (SERRA, 2000).

As características da personalidade influenciam o desenvolvimento de *stress* crónico e de *burnout* encontrando-se maior associação com o *locus* de controlo externo, a baixa auto-estima e o evitamento como forma de *coping* (SCHAUFELI, 1999). Pelo contrário, elevados níveis de “dureza” da personalidade (*hardiness*), que parecem permitir a avaliação dos acontecimentos como tendo mais significado e sendo menos geradores de *stress*, enfrentando-os em vez de os evitar, estão associados a menor exaustão emocional e a maior realização pessoal (COSTANTINI et al., 1997).

A personalidade parece determinar o modo como a pessoa interpreta os acontecimentos e concebe a interacção entre o próprio e o ambiente. Num extremo, alguns indivíduos interpretam os acontecimentos como resultado do acaso e da sorte (*locus* de controlo externo), enquanto que no extremo oposto, estão os indivíduos que acreditam poder influenciar o que lhes acontece (*locus* de controlo interno). Apesar da recompensa ou reforço positivo serem importantes, a interpretação que cada indivíduo faz dos acontecimentos determina quando ele percebe um acontecimento como gratificante ou não (IACOVIDES, 2003).

O *locus* de controlo interno permite que enfermeiros que trabalham com doentes oncológicos ou com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) acreditem que, apesar de não terem escolhido trabalhar com aquele tipo de doentes, o modo como lidam com a situação depende deles próprios (CONSTANTINI et al., 1997). Assim, integram as circunstâncias indutoras de *stress* no seu projecto existencial, atribuindo-lhes um sentido, o qual corresponde a experiências que permitem o seu crescimento pessoal em vez de constituírem ameaças ao seu bem-estar psicológico.

O comportamento tipo A é referido como um estilo de comportamento aprendido, um padrão de *coping* ou um traço de personalidade. Este tipo de comportamento foi descrito por Friedman e Rosenman (FRIEDMAN, ROSENMAN, 1959, citado por SERRA, 1999) como um factor de risco para doença cardiovascular e uma das suas características está relacionada com um envolvimento e um compromisso com o trabalho muito elevados, a que se associa um esforço intenso para atingir objectivos por si seleccionados, muitas vezes mal definidos. Outras características são a forte competição, o desejo de prestígio e de reconhecimento e um sentido desenvolvido de urgência

temporal, pelo que o indivíduo se encontra num estado de activação fisiológica permanente e elevada (SERRA, 1999).

O neuroticismo está particularmente relacionado com a exaustão emocional, pois os indivíduos neuróticos são emocionalmente instáveis e mais susceptíveis ao *distress* psicológico. As expectativas pouco realistas face ao trabalho estão também associadas ao *burnout* em profissionais de saúde (SCHAUFELI, 1999).

Alguns estudos encontraram níveis de saúde mental mais reduzidos em enfermeiros que utilizavam o evitamento como método de *coping* (CHANG et al., 2006; LAMBERT, LAMBERT, ITO, 2004). De acordo com um estudo de Thomsen e colaboradores, realizado com 1051 profissionais de saúde mental, a baixa auto-estima, o sexo feminino e a utilização de poucas técnicas activas de *coping* aumentam 1,6 a 1,9 vezes o risco de exaustão emocional (THOMSEN et al., 1999).

A falta de suporte social também parece estar relacionada com níveis mais baixos de saúde mental entre enfermeiros (ARAFI, 2003; CHANG et al., 2006; LAMBERT, LAMBERT, ITO, 2004), enquanto que o suporte social proveniente do superior hierárquico ou dos colegas está negativamente associado à presença de factores indutores de *stress* como conflitos e ambiguidade de papéis, sobrecarga de trabalho e recursos inadequados. Por sua vez, o “empoderamento” (ou capacitação) também diminui o conflito e a ambiguidade de papéis (JOINER, BARTRAM, 2004).

Verifica-se, portanto, que o suporte social, que se baseia em relações interpessoais com interacções frequentes, sentimentos positivos e capacidade percebida para obter apoio emocional e/ou instrumental quando necessário, parece ser muito importante para ajudar os enfermeiros a lidar com as exigências do trabalho, estando inversamente relacionado com os acidentes e os erros na prestação de cuidados de saúde aos doentes (SHEEHAN et al., 1981).

Para além do tipo de personalidade, métodos de *coping* e suporte social disponível, a vulnerabilidade pode estar dependente de outros factores, de que são exemplos o estatuto social, as competências profissionais adquiridas, o estado de saúde, a existência de problemas não relacionados com o trabalho e factores de natureza demográfica.

Os factores sociodemográficos correlacionados com o *stress* crónico e com o *burnout* em profissionais de saúde necessitam de ser interpretados com alguma precaução, uma vez que podem existir numerosos factores que influenciam os resultados (SCHAUFELI, 1999). Por exemplo, a maior incidência de *burnout* encontrada em jovens com menos experiência, poderá estar influenciada pelo abandono da profissão por parte deste estrato da população trabalhadora estudada, proporcionando a selecção dos profissionais que se mantêm na profissão como sendo aqueles que apresentam menores níveis de *burnout*. De acordo com Uva e Graça, trata-se de um fenómeno observado em epidemiologia ocupacional, intitulado “*healthy worker effect*”, ou seja, “efeito do trabalhador saudável”, em que o efeito verificado está provavelmente relacionado com a exclusão de indivíduos com determinadas características (UVA, GRAÇA, 2004).

Diversos autores encontraram níveis de *stress* mais elevados nos profissionais de saúde mais jovens e naqueles que tinham menor experiência profissional (ARAFAT et al., 2003; CALLAGHAN, TAK-YING, WYATT, 2000; GARCIA et al., 2005). Contudo, Jones identificou níveis de *stress* superiores nos enfermeiros mais qualificados que prestavam cuidados, relativamente aos menos qualificados, e ainda nos alunos de enfermagem (JONES, 1994 citado por BALDWIN, 1999). Por sua vez, num outro estudo, o nível de *stress* em enfermeiros com mais de cinco anos de experiência não diferiu do nível de *stress* referido pelos enfermeiros com dois e cinco anos de experiência profissional (BOND, 1994). É possível que as diferenças encontradas relativamente à experiência profissional, possam estar relacionadas com diferentes graus de responsabilidade e de apoio aos enfermeiros menos experientes, nos seus respectivos locais de trabalho.

Relativamente ao tipo de actividade predominante de enfermeiros (prestação de cuidados de saúde ou actividade de gestão), os resultados também não são coincidentes. Alguns estudos detectaram níveis mais elevados de *stress* em enfermeiros com funções de gestão comparativamente aos enfermeiros que prestavam cuidados de saúde directos (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987; WALL et al., 1997). Por sua vez, McIntyre e colaboradores referem que os enfermeiros que prestavam cuidados de saúde apresentavam mais sentimentos de culpa associados a *stress* do que os enfermeiros com funções de gestão (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1999).

Evans e Steptoe sugerem que os homens, ou mulheres, que estão em minoria em algumas profissões, podem vir a sofrer de maiores exigências psicológicas influenciando a sua saúde mental (EVANS, STEPTOE, 2002). Contudo, estudos transversais como o de Callaghan e colaboradores identificaram, na amostra estudada, que os enfermeiros do sexo feminino manifestavam níveis superiores de *stress* (CALLAGHAN, TAK-YING, WYATT, 2000).

Os factores culturais também podem interferir com a percepção das circunstâncias indutoras de *stress* relacionado com o trabalho e também com os níveis de *stress*. No entanto, um estudo realizado com 1554 enfermeiros de hospitais japoneses, tailandeses, sul-coreanos e havaianos encontrou factores indutores de *stress*, métodos de *coping* e níveis de saúde física e mental semelhantes nos enfermeiros dessas nacionalidades (LAMBERT et al., 2004).

Conclui-se, assim, que os indivíduos não têm reacções iguais perante as mesmas circunstâncias indutoras de *stress* de natureza psicológica, existindo factores individuais, como a personalidade e os métodos de *coping* capazes de influenciar a percepção de determinadas circunstâncias como factores indutores de *stress*, tendo o suporte social um papel moderador nessa percepção. As características sociodemográficas e a experiência profissional também deverão ser tidas em consideração, apesar de não ser consensual o modo como influenciam os estados de *stress* (SPECTOR, 1999).

6. Algumas consequências do *stress* e do *burnout*

O *stress*, nomeadamente o *stress* relacionado com o trabalho, e também o *burnout*, podem estar associados a consequências diversas para o indivíduo e também para a organização na qual desenvolve a sua actividade profissional.

6.1. Consequências a nível individual e a nível social

A experiência de *stress* pode influenciar o modo como um indivíduo se sente, pensa e comporta e induz alterações na sua função fisiológica (STANSFELD et al., 1999). A maioria dessas alterações é facilmente reversível, representando apenas uma ligeira disfunção e podendo provocar algum desconforto.

Os sistemas do organismo são dinâmicos pelo que a sua função oscila de modo a responder às exigências que lhes são impostas, nomeadamente por antecipação de acontecimentos reais ou imaginários, gerando ansiedade. A exposição prolongada a factores indutores de *stress*, acompanhada de ansiedade crónica, origina uma condição denominada carga alostática, na qual ocorre a indução de respostas persistentes de activação dos sistemas fisiológicos originando uma eventual disfunção (EWEN, 1998). Nestas circunstâncias, particularmente se intensas e prolongadas, a experiência de *stress* poderá estar associada a sintomas físicos, emocionais, intelectuais e comportamentais (FRANCE. INRS, 2005), com eventuais consequências sobre o rendimento profissional e o bem-estar físico, psicológico e social.

Os efeitos psicológicos do *stress* incluem alterações na função perceptivo-cognitiva, emocional e comportamental, muitas vezes accionadas na tentativa de lidar com a situação percebida como ameaça (LEITE, UVA, 2007).

Os sentimentos ou emoções incluem vários graus de ansiedade que englobam tensão, preocupação, medo e até pânico e também outras emoções mais intensas como ira, desespero e culpa. As emoções são provavelmente o primeiro e o mais poderoso indicador da presença de *stress* e estão tão intimamente relacionadas com a avaliação cognitiva, que podem ser consideradas como inevitáveis. Dessa forma, relacionam-se directamente com o processo de *stress* e, à medida que este decorre, aquelas podem manifestar-se como quadros de ansiedade e depressão, tornando-se estados de humor relativamente permanentes (PAYNE, 1999).

O pensamento pode tornar-se confuso, ilógico e lento e pode ocorrer fixação do pensamento diminuindo a criatividade (PAYNE, 1999). Muitas vezes ocorrem pensamentos de inutilidade sobre si próprio, resultando em desespero ou desânimo.

McIntyre e colaboradores, num estudo envolvendo sessenta e dois enfermeiros de um hospital central português, encontraram, como respostas de *stress* mais comuns, a ideação suicida, a negação, o mal-estar físico, a emocionalidade disfórica (depressão, tristeza) e a culpa (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1999).

As modificações a nível do comportamento podem ser indicadores relativamente sensíveis de *stress*, uma vez que os pensamentos, emoções e sintomas podem ser mascarados pelo próprio indivíduo. As alterações a nível comportamental como modificações do consumo de álcool, de tabaco, de tranquilizantes ou de estimulantes podem ser indicadoras de *stress*. Alguns destes comportamentos, de que são exemplos a redução da prática desportiva, uma dieta desequilibrada e aumento dos consumos de álcool e de tabaco, podem influenciar directamente a saúde (LUNDBERG, 2000).

Os efeitos a nível social relacionam-se com a deterioração das relações interpessoais podendo reduzir a disponibilidade do suporte social. Sintomas psíquicos como a irritabilidade e as alterações da memória e da atenção podem estar associados aos efeitos que ocorrem a nível social (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000). Em meio laboral, podem ocorrer comportamentos agressivos ou, então, afastamento por ausência ou desinteresse.

McIntyre e colaboradores, num estudo realizado em cento e catorze médicos de centros de saúde portugueses da região Norte, verificaram que estes expressavam o *stress* essencialmente sob a forma de irritação, hostilidade e conflito interpessoal, deteriorando as relações sociais no trabalho (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2001).

Por outro lado, as relações familiares também podem ser afectadas pelo *stress*. Num estudo de Cooper e colaboradores, o principal factor indutor de *stress* identificado entre médicas de clínica geral foi a dificuldade em conciliar as responsabilidades profissionais com as exigências familiares (COOPER, ROTE, FARAGHER, 1989).

O *stress* parece ainda estar relacionado, aos níveis fisiológico e físico, com disfunção do sistema neuroendócrino alterando as funções cardiovasculares, respiratória, secretória e visceral. Os sistemas considerados particularmente vulneráveis à reacção que acompanha a experiência de *stress* incluem os sistemas cardiovascular, endócrino-metabólico e imunitário, além de outros sistemas de que são exemplos o sistema digestivo, o sistema respiratório e o próprio sistema nervoso central (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; McEWEN, 2003).

Alguns sintomas ocorrem, com frequência, em indivíduos com *stress*. Estes incluem cefaleias, cervicolumbalgias, suores, náuseas, epigastralgias, alterações do trânsito intestinal, perda de controlo dos esfíncteres, dispneia, palpitações, insónia e fadiga (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; FRANCE.INRS, 2005; PAYNE, 1999).

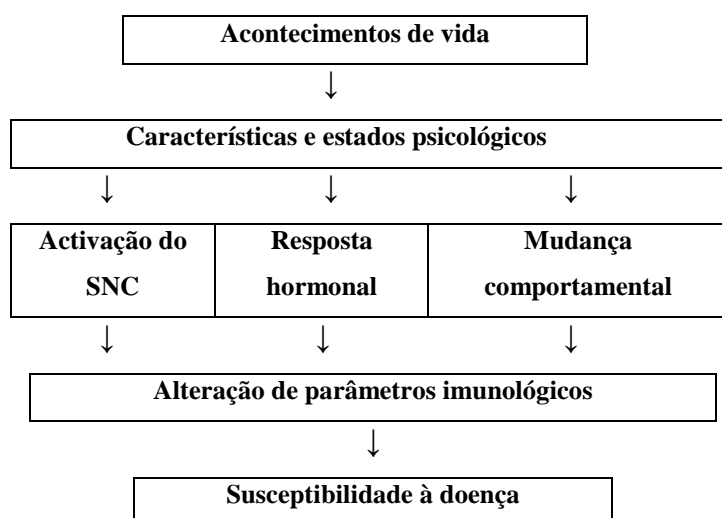
Parece que o *stress* em médicos está associado a uma maior incidência de coronariopatia (FRASQUILHO, 2005) e também têm sido encontradas associações entre experiências de *stress* e queixas a nível do sistema musculoesquelético (DEVEREUX, 1999; LUNDBERG, 2000). Por exemplo, Smedley e colaboradores determinaram um risco relativo de 1,5 para o aparecimento de sintomas musculoesqueléticos a nível do pescoço e membros superiores, entre enfermeiros que referiram queixas de *stress* (SMEDLEY et al., 2003).

É também possível que as alterações nas actividades noradrenérgica e serotoninérgica que ocorrem no hipocampo, durante a resposta prolongada de *stress*, possam ter consequências na aprendizagem e na memória (McEWEN, 2003).

Outro aspecto relativo aos efeitos para a saúde de quem experiencia *stress* diz respeito à evidência científica da sua associação com alterações da função imunitária (DHABHAR, 2002; GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005; HERBERT, COHEN, 1993a; KIECOLT-GLASER et al., 2002; O'LEARY, 1990; PADGETT, GLASER, 2003; PRUETT, 2001; PRUETT, 2003; SEGERSTROM, MILLER, 2004) que será abordada com maior pormenor no capítulo três. Enquanto que o *stress* agudo pode estimular a função imunitária (DHABHAR, 2002) a resposta de *stress* intensa e mantida parece estar associada à sua supressão (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Em função dos estados psicológicos que acompanham individualmente os acontecimentos de vida (ou as circunstâncias indutoras de *stress*), as alterações, mais ou menos transitórias de alguns parâmetros imunológicos, parecem ser mediadas pela activação do sistema nervoso, pela resposta hormonal e ainda por mudanças comportamentais (COHEN, HERBERT, 1996).

Figura nº 1 - Relação entre acontecimentos de vida, características e estados psicológicos e alterações imunológicas



* adaptado de COHEN, HERBERT (1996)

Em síntese, as experiências de *stress* parecem estar associadas a diversas alterações de parâmetros imunitários, nomeadamente a modificações do número das células imunitárias e da sua função *in vitro* e *in vivo*. Contudo, as repercussões clínicas e a susceptibilidade à doença relacionadas com essas modificações são menos claras, uma vez que o sistema imunitário é um sistema dinâmico e flexível, sendo capaz de sofrer alterações temporárias sem comprometer a saúde do indivíduo (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Apesar desta dificuldade, alguns estudos sugerem uma associação entre o *stress* e a reactivação de vírus latentes (COHEN et al., 1999; GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005), a dificuldade na cicatrização de feridas (PADGETT, MARUCHA, SHERIDAN, 1998) e o aumento da susceptibilidade a infecções respiratórias víricas inespecíficas (COHEN, TYRRELL, SMITH, 1991). O estudo prospectivo de Schulz e Beach, após controlo de variáveis demográficas, e de prevalência de doença cardiovascular, encontrou um risco de morte sessenta e três por

cento superior em idosos, com *stress* elevado, que prestavam cuidados a familiares doentes, comparativamente ao grupo de idosos que não prestavam cuidados (SCHULZ, BEACH, 1999).

6.2. Consequências a nível organizacional

O *stress* no trabalho relaciona-se, directa ou indirectamente, com redução da produtividade e, possivelmente, com diminuição do desempenho (BURKE, 2001; CALHOUN, 1980). Alguns autores sugerem ainda aumento do absentismo (CALHOUN, 1980; SCHAUFELI, 1999), aumento do *turnover* (SCHAUFELI, 1999), aumento da incidência de acidentes de trabalho (CALHOUN, 1980) e aumento dos erros de desempenho (CALHOUN, 1980) relacionados com o *stress* no trabalho. De acordo com Tarnow-Mordi e colaboradores, a taxa de letalidade em doentes internados aumenta quando os profissionais de saúde estão sujeitos a sobrecarga de trabalho (TARNOW-MORDI et al., 2000).

O absentismo parece estar mais relacionado com a exaustão emocional do que com os outros elementos do *burnout* (SCHAUFELI, 1999). De acordo com Rees e Cooper, no Serviço Nacional de Saúde Britânico, o *distress* poderá ser responsável por trinta a quarenta por cento do absentismo (REES, COOPER, 1990, citados por COSTANTINI et al., 1997). Contudo, para Schaufeli, as associações atribuídas ao *stress* e ao *burnout* relativamente ao absentismo não são tão intensas quanto o que é aceite de uma forma generalizada (SCHAUFELI, 1999).

O *burnout* relaciona-se mais intensamente com a intenção de abandonar a profissão ou de mudar de organização do que com o *turnover* real (SCHAUFELI, 1999). Mesmo assim, um estudo de Firth e Britton demonstrou que os níveis de despersonalização prediziam o *turnover* de enfermeiros em dois anos (FIRTH, BRITTON, 1989) enquanto que, em clínicos gerais, foi encontrada uma associação do *turnover*, em cinco anos, com a exaustão emocional (SCHAUFELI, 1999). Também foram encontradas taxas mais elevadas de *turnover* em enfermeiros com níveis de *distress* elevados (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981). De acordo com Gentry e Parkes, o *turnover* em enfermeiros de

unidades de cuidados intensivos (UCI) tende a ser mais elevado que noutros sectores hospitalares. No entanto, aquele varia consideravelmente entre as UCI, sendo o apoio das chefias um factor determinante na sua redução (GENTRY, PARKES, 1982).

Diversos estudos evidenciam correlações negativas entre o *stress* nos profissionais de saúde e a satisfação profissional (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000a). Por sua vez, Thomsen e colaboradores determinaram que os factores preditivos mais importantes para a satisfação profissional consistiam na percepção de elevada eficiência no trabalho, nas oportunidades de desenvolvimento profissional, na baixa exaustão emocional, na presença de objectivos de qualidade, num bom ambiente de trabalho e numa elevada autonomia (THOMSEN et al., 1999).

7- Prestação de cuidados de saúde, *stress* e *burnout*

Entre as profissões de ajuda, a actividade dos profissionais de saúde caracteriza-se por apresentar exigências múltiplas a nível físico e também a nível psicológico pelo que, o *stress* relacionado com o trabalho (e também o *burnout*) parecem ser relativamente frequentes neste sector de actividade. Um estudo que envolveu 22.000 trabalhadores de cento e trinta profissões distintas concluiu que, entre as vinte e sete ocupações caracterizadas como sendo aquelas que estavam mais associadas ao *stress*, sete pertenciam ao sector da saúde (SMITH, 1978, citado por McINTYRE, 1994). Também de acordo com o *Health and Safety Executive*, os médicos e os enfermeiros estão incluídos nas sete profissões mais geradoras de *stress* (UK.HSE, 2003).

Os hospitais constituem organizações de grande dimensão e complexidade, nomeadamente no que diz respeito à existência de relações hierárquicas múltiplas e complexas, à interdependência da actividade dos vários grupos profissionais e aos elevados níveis de especialização das tarefas, os quais constituem factores de natureza organizacional que favorecem o aparecimento de conflitos interpessoais naquelas organizações (SCHULZ, JOHNSON, 1971 citados por CALHOUN, 1980).

Outra característica associada ao sector da saúde relaciona-se com a responsabilidade por pessoas, nomeadamente pelos doentes (mas também pela satisfação de familiares, amigos e outros), que parece estar na origem de níveis mais elevados de *stress* que a responsabilidade por coisas materiais (McQUADE, 1972 citado por CALHOUN, 1980).

As profissões médica e de enfermagem têm sido particularmente estudadas, na sua maioria através de estudos transversais. Estes estudos determinam prevalências de ponto de *stress* e/ou de *burnout* ou identificam os potenciais factores indutores de *stress* para as amostras em estudo, pertencentes a uma ou mais organizações ou então a sectores de actividade hospitalar específicos (HEIM, 1993; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1999; MELO, GOMES, CRUZ, 1997; OLKINUORA et al., 1992; SCHMITZ, NEUMANN, OPPERMANN, 2000).

Os resultados obtidos relativamente aos níveis de *stress* e *burnout* são muito díspares, particularmente em estudos transversais e sem grupo de controlo, tal como referido por McIntyre a propósito de dois estudos portugueses realizados com médicos de clínica geral (NOGUEIRA, 1988 citado por McINTYRE, 1994; PEREIRA, 1994 citado por McINTYRE, 1994).

A maioria dos estudos tem utilizado questionários para identificar as circunstâncias indutoras de *stress* e as reacções de *stress*, embora alguns deles incluam, na sua metodologia, entrevistas individuais ou de grupo e ainda a análise da actividade profissional através da sua observação. No entanto, as amostras são habitualmente de pequenas dimensões, provavelmente devido à morosidade do método.

A experiência de *stress* está associada a diversos sintomas psicológicos e também psicossomáticos, que têm sido avaliados em alguns estudos sobre *stress* em profissionais de saúde. Os primeiros incluem sintomas como ansiedade, depressão e irritabilidade, enquanto que os sintomas psicossomáticos dizem respeito a queixas de que são exemplos as palpitações, epigastralgias, toracalgia, cefaleias, náuseas e fadiga (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987). Outros estudos medem o *stress* através de outros efeitos relacionados, como sejam a insatisfação profissional, o absentismo, a carga mental, a tensão, a depressão, o *burnout* ou o *stress* pós-traumático, o que constitui uma

dificuldade metodológica quando queremos sistematizar a comparação entre estudos (BALDWIN, 1999).

Mesmo em relação ao *burnout*, em que o *Maslach Burnout Inventory* (MBI) é o instrumento mais adequado para determinar os níveis de exaustão emocional, despersonalização e realização pessoal, a diferenciação efectuada por este instrumento entre os “casos” e os “não casos” não se baseia em dados clínicos validados, mas antes em dados estatísticos (SCHAUFELI, 1999). Deste modo, apenas nos poderemos referir aos níveis relativos de *burnout* numa determinada amostra populacional.

Um estudo transversal, realizado com uma amostra de 3.496 médicos finlandeses, concluiu que a prevalência de sintomas de *stress* era semelhante à encontrada noutras profissões com idêntico estatuto social e económico (“colarinhos brancos”). Os níveis mais elevados de *burnout* foram detectados nos médicos de família e nos médicos do trabalho. A nível das especialidades hospitalares, verificou-se que os médicos com níveis mais elevados de *burnout* pertenciam a especialidades que lidavam preferencialmente com doentes que sofriam de doenças crónicas e incuráveis (OLKINUORA et al., 1992). Neste estudo, e também noutros (HEIM, 1993; HEIM, 1992), a tendência suicida encontrada foi elevada, particularmente entre médicas.

Numa revisão que incluiu catorze artigos publicados nos Estados Unidos, entre 1979 e 1998, sobre níveis de *burnout* em médicos e enfermeiros, verificou-se que os últimos apresentavam ligeiramente menor exaustão emocional que os médicos, mas muito menor despersonalização e maior realização pessoal (SCHAUFELI, ENZMANN, 1998, citados por SCHAUFELI, 1999). O Quadro nº1 sintetiza os resultados obtidos.

Quadro nº 1 - Níveis de exaustão emocional, de despersonalização e de realização pessoal em profissionais de saúde

Profissão	Amostra		Exaustão Emocional		Despersonalização		Realização Pessoal	
	Nº estudos	N	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
Enfermeiros	11	1542	23,80	11,80	7,13	6,25	13,53	8,15
Médicos	3	479	24,03	10,77	10,59	6,46	8,64	5,93

\bar{x} - média

s - desvio padrão

*Adaptado de SCHAUFELI (1999)

Grunfeld e colaboradores, num estudo realizado com 1.016 profissionais de um hospital oncológico, também identificaram níveis mais elevados de exaustão emocional e de despersonalização, mas não de menor realização profissional em médicos, comparativamente com os outros profissionais de saúde (GRUNFELD et al., 2000).

Contudo, vários autores identificaram níveis de *stress* mais elevados em enfermeiros do que em médicos (ALBION, FOGRATY, MACHIN, 2005; HEIM, 1992; MELO, GOMES, CRUZ, 1997; WOLFGANG, 1988). Wolfgang encontrou níveis de *stress* significativamente mais elevados em 379 enfermeiros, comparativamente com 291 médicos e 387 farmacêuticos (WOLFGANG, 1988). Também Melo, Gomes e Cruz referiram, nas conclusões do seu estudo, que os enfermeiros apresentaram níveis de *stress* mais elevados que os médicos, embora a diferença não tenha atingido significado estatístico (MELO, GOMES, CRUZ, 1997). Um estudo australiano, que incluiu 1097 profissionais de uma administração regional de saúde, encontrou níveis de *stress* mais elevados e menor satisfação profissional nos enfermeiros quando comparados com os outros grupos profissionais (ALBION, FOGRATY, MACHIN, 2005).

7.1. Factores de natureza profissional indutores de *stress*

Apesar de o *stress* relacionado com o trabalho poder ser influenciado pela personalidade do indivíduo e também por outros factores individuais ou comuns a um determinado grupo de indivíduos que afectam a avaliação de um acontecimento como gerador de *stress* (SPECTOR, 1999), determinadas condições de trabalho em que se desenvolve a actividade profissional constituem circunstâncias indutoras de *stress* para a maioria dos indivíduos (USA.NIOSH, 1999).

Para Serra (SERRA, 1999), o *stress* no trabalho resulta da interacção do indivíduo com a tarefa e com a empresa, referindo entre algumas das características do trabalho que podem ter repercussões negativas sobre o indivíduo, a sobrecarga ou a subcarga, a fraca autonomia de decisão, a existência de conflitos, a ambiguidade de papéis, a má comunicação na empresa, as deficientes condições físicas de trabalho e alguns aspectos relacionados com a carreira profissional.

As causas de *stress* são diversas e a resposta aos factores indutores de *stress*, nomeadamente aos de natureza profissional, varia entre indivíduos. Os agentes ou circunstâncias indutoras de reacções de *stress* podem ser de natureza psicossocial mas também de outras naturezas, nomeadamente física, química e biológica.

Os factores de risco de natureza não psicossocial podem constituir uma ameaça percebida pelo trabalhador a qual, por sua vez, está associada à experiência de *stress*. Como exemplo, poderemos referir a ansiedade associada à ameaça de contágio sentida por profissionais de saúde na prestação de cuidados a doentes infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (KLIMES, 1991; SLONE, STEPHANY, 1995). Os agentes não psicossociais podem interagir entre si e influenciar a ocorrência de efeitos adversos sobre a saúde dos trabalhadores, mas também podem interagir com factores psicossociais numa relação entre factores de risco, *stress* e efeitos para a saúde através de formas ainda insuficientemente esclarecidas.

Os factores de risco de natureza psicossocial englobam os aspectos da organização, da gestão, do contexto social, do ambiente de trabalho ou da própria actividade que têm potencial para causar efeitos adversos físicos ou psicológicos na saúde dos trabalhadores através da experiência de *stress* (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

As situações de trabalho são sentidas como indutoras de *stress* quando são percebidas como envolvendo exigências que não condizem com os conhecimentos do trabalhador ou com as suas necessidades (sobrecarga quantitativa ou subcarga qualitativa), especialmente quando estes têm a percepção de suporte social ou de controlo insuficientes (LEITE, UVA, 2007).

As características do trabalho com potencial para originar reacções de *stress* poderão estar relacionadas com o contexto de trabalho ou com o seu conteúdo (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000) e incluem, nomeadamente, os seguintes aspectos:

- a responsabilidade por pessoas que, tal como sugere a bibliografia sobre *burnout*, pode ser responsável por exaustão emocional, despersonalização e falta de realização pessoal;

- aspectos relacionados com a cultura da organização e com a função, como sejam uma comunicação deficiente, um baixo nível de entreajuda para a resolução de problemas e para o desenvolvimento pessoal e a falta de definição de objectivos;
- o estilo de liderança de gestores e supervisores também parece ter impacto no bem-estar emocional dos trabalhadores;
- a ambiguidade de papéis, que está especialmente relacionada com a informação inadequada sobre uma função;
- o conflito de papéis que ocorre quando um trabalhador tem que efectuar tarefas que entram em conflito com os seus valores ou quando tem que exercer vários papéis incompatíveis uns com os outros;
- funções atribuídas insuficientes, em que a organização não utiliza por completo as competências do trabalhador;
- a insegurança no trabalho, os aspectos relacionados com a evolução na carreira, o sentido de injustiça em relação ao próprio salário e o atraso promocional, que podem interferir com a satisfação no trabalho e estar na génese de experiências de *stress*;
- a falta de participação na tomada de decisão relativamente ao trabalho do próprio, no que respeita ao planeamento do seu trabalho, ao controlo da sua carga de trabalho e às decisões relativamente aos problemas considerados prioritários;
- as más relações interpessoais com os superiores, com os subordinados ou com os colegas;
- a exposição à violência no trabalho e o assédio moral;
- a interface casa–trabalho, relacionada com dificuldades em conciliar os papéis profissional e familiar e a disponibilidade limitada a nível de horas de lazer para o próprio;
- o trabalho por turnos e o trabalho nocturno.

Para além do contexto do trabalho, o próprio conteúdo do trabalho pode estar associado a diversos factores de risco de natureza psicossocial ligados à actividade, de que são exemplos a execução de tarefas repetitivas ou monótonas, a falta de oportunidade para aprender e as elevadas exigências quantitativas ou qualitativas, estas últimas inerentes às dificuldades das próprias tarefas (FRANCE.INRS, 2005).

Alguns grupos profissionais, tais como os médicos em período de formação, podem trabalhar muitas horas semanais, o que implica exigências quantitativas muito elevadas. Fielden e Peckar encontraram uma correlação directa entre o número de horas trabalhadas e os níveis de *stress*, apesar da existência de elevados níveis de suporte social no ambiente hospitalar (FIELDEN, PECKAR, 1999).

Alguns factores indutores de *stress* identificados no sector da saúde são relativos às condições de trabalho, nomeadamente aos aspectos organizacionais, enquanto que outros são predominantemente de ordem socioemocional e relacionam-se com a actividade desenvolvida pelos profissionais de saúde.

A quantidade de trabalho percebida como sobrecarga e a “pressão do tempo” são referidas como as principais circunstâncias indutoras de *stress* em profissionais de saúde (CHANG et al., 2006; HEIM, 1993; HEIM, 1992; LAUTERT et al., 1999; WALCOTT-McQUIGG, ERVIN, 1992; XIANYU, LAMBERT, 2006), estando fortemente relacionadas com a exaustão emocional (LEE, ASHFORTH, 1996; THOMSEN et al., 1999).

Alguns estudos portugueses também identificaram a sobrecarga de trabalho e a falta de recursos entre os principais factores indutores de *stress* em profissionais de saúde (GOMES, CRUZ, 2004, McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000a; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2001; MELO, GOMES, CRUZ, 1997).

No estudo de Edwards e colaboradores, a situação particularmente geradora de *stress* identificada pelos enfermeiros consistia em interrupções frequentes durante o seu trabalho em gabinete, enquanto que as estratégias de *coping* predominantemente adoptadas se relacionavam com a procura de apoio social fora do trabalho (EDWARDS, et al., 2000).

Outro estudo, realizado em noventa e dois enfermeiros chineses de dois hospitais universitários revelou que a sobrecarga de trabalho, o contacto com doentes terminais e os conflitos com os médicos foram as fontes de *stress* predominantes, enquanto que as estratégias de *coping* se relacionavam com a auto-avaliação positiva, o autocontrolo e as estratégias baseadas na resolução de problemas (XIANYU, LAMBERT, 2006).

O conflito e a ambiguidade de papéis (SCHAUFELI, 1999) e a falta de suporte social, principalmente por parte dos superiores hierárquicos, mas também de outros profissionais de saúde (LEE, ASHFORTH, 1996), relacionam-se moderadamente com o *burnout*, verificando-se uma correlação mais elevada com a escala da exaustão emocional (SCHAUFELI, 1999).

Factores que determinam o autocontrolo das actividades profissionais, de que são exemplos a falta de autonomia e a pouca participação na tomada de decisão, estão também relacionados com o *burnout* em profissionais de saúde (LANDSBERGIS, 1988).

Numa revisão efectuada por Leppanen e Olkinuora relativamente aos profissionais de saúde finlandeses, a sobrecarga horária, especialmente associada ao trabalho no serviço de urgência, foi referida como a principal circunstância indutora de *stress* entre os médicos, enquanto que os enfermeiros identificaram as situações clínicas urgentes em unidades de internamento, a sobrecarga de trabalho, a pressão do tempo e a necessidade de cumprir horários como os principais factores indutores de *stress*. A falta de recursos humanos também foi referida como circunstância indutora de reacções de *stress*, provavelmente relacionada com a sobrecarga de trabalho, assim como a responsabilidade por pessoas, em que vinte e cinco por cento dos enfermeiros questionados sentiam ter demasiada responsabilidade. A existência de responsabilidades mal definidas, particularmente em presença da impossibilidade de tomar decisões, também foi referida como um importante factor indutor de *stress* (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987)

Na mesma revisão, o conteúdo do trabalho é considerado, pelos médicos e pelos enfermeiros, como um importante factor de motivação, sendo avaliado como um conteúdo com muito significado e com desafios, que permitiu utilizar e desenvolver as suas competências profissionais. Contudo, essa diversidade no conteúdo do trabalho também foi identificada como uma circunstância indutora de *stress* para alguns profissionais, nomeadamente para o grupo de enfermeiros, que tinham a percepção de ter insuficientes competências para lidar com questões psicológicas (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987).

A necessidade de estudar, acumulada com as exigências do trabalho de enfermagem, foi o factor indutor de *stress* mais vezes referido por um grupo de enfermeiros a efectuar estudos de pós-graduação (TIMMINS, NICHOLL, 2005). Por sua vez, Wolfgang identificou a carga de trabalho, as exigências dos doentes e os conflitos na equipa, como as principais fontes de *stress*, em 379 enfermeiros (WOLFGANG, 1988).

No estudo de Heim, verificou-se que muitas das áreas mencionadas como sendo as principais indutoras de *stress* para o grupo profissional dos enfermeiros, nomeadamente o cuidar de doentes e o trabalho em equipa, eram aquelas que mais contribuíam para a satisfação profissional, provavelmente relacionadas com a própria motivação na escolha da profissão de enfermagem (HEIM, 1993). O mesmo autor também identificou como principais factores indutores de *stress* para o grupo profissional dos enfermeiros a insegurança, a falta de autonomia, a sobrecarga de trabalho e os conflitos interpessoais (HEIM, 1992).

Os aspectos burocráticos e a complexidade hierárquica também constituem factores indutores de *stress* referidos pelos profissionais de saúde, particularmente por aqueles que exercem cargos de gestão (LINDSTROM, 1992). No estudo de Heim, os aspectos organizacionais e políticos eram os que mais contribuíam para a insatisfação profissional (HEIM, 1993).

Muitos outros factores indutores de *stress* têm sido identificados pelos profissionais de saúde, tais como ter que trabalhar por turnos ou em períodos nocturnos (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987; MCINTYRE, MCINTYRE, SILVÉRIO, 2001) e o receio de ser agredido. Este último é referido especialmente por profissionais que fazem serviço de urgência ou que trabalham em serviços de psiquiatria (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987).

Um estudo acerca dos acidentes (e incidentes) por agressão, num hospital psiquiátrico, revelou que poucos profissionais apresentaram lesão física significativa mas, a sua maioria, apresentava níveis elevados de ansiedade associada ao medo de agressão e alguns deles manifestavam mesmo sintomas compatíveis com *stress* pós-traumático (WHITTINGTON, WYKES, 1992). Em Portugal, oitenta e um por cento das unidades hospitalares e setenta e sete por cento dos centros de saúde revelaram ter registado casos

de violência sobre profissionais de saúde (PORTUGAL. DGS, 2004, citado por FRASQUILHO, 2005).

A necessidade de treinar e aumentar competências relacionadas com as suas profissões que, caso não seja facilitada, pode contribuir para a existência de sentimentos de insegurança e medo de errar, também constitui outro exemplo de factor indutor de *stress* identificado nos profissionais deste sector de actividade (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987).

Num estudo transversal efectuado em 1.248 enfermeiros de diversos hospitais suíços, o factor indutor de *stress* mais vezes identificado relacionava-se com a dificuldade na prestação de cuidados aos doentes de um modo responsável, uma vez que estava implícito um conflito entre os valores éticos aprendidos na escola de enfermagem e as limitações práticas na rotina diária. Esta dificuldade objectivava-se em não ter tempo suficiente para falar com os doentes, estar sobrecarregado por prestar cuidados a vários doentes terminais e ser deixado sem apoio médico sendo responsável pelos doentes (HEIM, 1993).

Os outros factores indutores de *stress* também identificados naqueles enfermeiros são indicados no Quadro nº 2 por ordem decrescente, sendo que a classificação atribuída era máxima com cinco pontos e mínima com um ponto.

Quadro nº 2 - Factores indutores de stress identificados por 1.248 enfermeiros de hospitais suíços

Factores indutores de <i>stress</i>	Média
Cuidar do doente de um modo responsável	3,65
Conflitos na equipa	3,09
Ambiguidade de papéis	2,96
Sobrecarga de trabalho	2,78
Falta de autonomia	2,51
Relação com os superiores hierárquicos	2,46
Relação com os médicos	2,38

* Adaptado de HEIM (1993)

A responsabilidade por pessoas, associada à necessidade de tomar decisões em tempo limitado é, provavelmente, o factor indutor de *stress* mais específico da profissão médica

(HEIM, 1993; HEIM, 1992). Linzer e colaboradores identificaram como principais factores indutores de *stress*, em médicos, as decisões sob pressão de tempo, o número elevado de horas de trabalho, o trabalhar individualmente e a multiplicidade de intervenções (LINZER et al., 2002).

Em muitos estudos, a sobrecarga de trabalho e a pressão do tempo têm sido os factores indutores de *stress* mais vezes identificados em médicos (BELFER, 1989; COOPER, ROTE, FARAGHER, 1989; HEIM, 1993; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2001). Além da sobrecarga de trabalho associada ao número excessivo de doentes por médico, o estudo de McIntyre e colaboradores também caracterizou, em cento e catorze médicos de centros de saúde, as elevadas exigências dos doentes ou de familiares, a incapacidade de responder às mesmas e as más condições físicas e de recursos materiais como factores indutores de *stress* predominantes (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2001). Por sua vez, Hespanhol relacionou os números elevados de doentes e de consultas, por clínico geral, com a insatisfação profissional e com o *stress* (HESPANHOL, 1996, citado por FRASQUILHO, 2005).

As médicas queixam-se principalmente do trabalho em serviço de urgência, sendo particularmente difícil a conciliação do trabalho com as responsabilidades familiares (HEIM, 1992).

A motivação para auxiliar outras pessoas pode constituir um forte estímulo para a escolha da profissão de muitos profissionais de saúde. Contudo, a proximidade com os doentes e a capacidade para responder às suas exigências emocionais e das suas famílias, poderão constituir factores indutores de *stress* de algum modo específicos destes profissionais.

Uma das três principais fontes de *stress* ocupacional em enfermeiros identificadas em estudos como o de Gray-Toft e Anderson (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981) e o de Lindstrom (LINDSTROM, 1992) foi “sentir-se inadequadamente preparado para lidar com as exigências emocionais dos doentes e das suas famílias”.

O contacto com o doente que sofre pode causar reacções intensas de *stress* no profissional de saúde, particularmente em presença de doentes que rejeitam ou que, pelo

contrário, exigem ajuda permanente. O estado de *stress* pode ser agravado por uma preparação menos adequada para lidar com os aspectos socioemocionais dos doentes e também pelos próprios limites e indefinições do conhecimento em medicina, por vezes responsáveis por sentimentos de fracasso em médicos (McINTYRE, 1994) e também em enfermeiros (GRAHAM, ANDREWS, CLARCK, 2005).

Schulz e Aderman são de opinião que lidar com a morte é especialmente crítico para os profissionais de saúde, pois a morte constitui uma ameaça aos seus papéis, social e profissional, de salvar a vida (SCHULZ, ADERMAN, 1976, citados por McINTYRE, 1994). A imagem social relativa à coragem e preparação do médico em lidar com o sofrimento e a morte faz com que, muitas vezes, este sofra em silêncio (McINTYRE, 1994).

Por vezes, os médicos reagem àquela ameaça através de comportamentos de evitamento com o próprio doente e com os seus familiares, ficando essencialmente os enfermeiros responsáveis pelo contacto com o doente (McINTYRE, 1994). As solicitações repetidas sobre informação clínica associadas a uma menor autonomia, poderão constituir circunstâncias indutoras de *stress* para esse grupo profissional, além de que a doença grave e a morte também podem originar sentimentos de vulnerabilidade e de envolvimento excessivo. De acordo com Gray-Toft e Anderson, o contacto com a morte é a terceira circunstância indutora de *stress* entre enfermeiros (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981).

Nestes últimos, os factores indutores de *stress* que têm sido mais vezes identificados através de estudos descritivos e transversais têm sido a carga de trabalho elevada, mas também a falta de suporte social, o contacto com doentes terminais e as exigências emocionais dos doentes e dos seus familiares (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1985; DEWE, 1987; GUPPY, GUTTERIDGE, 1991). Contudo, o *stress* nos enfermeiros pode estar relacionado com múltiplas fontes, dependendo da organização, do sector específico, das funções desempenhadas e da resposta individual às possíveis circunstâncias indutoras de reacções de *stress*.

Apesar de a prestação de cuidados a doentes terminais e do lidar com a morte dos doentes serem factores que aumentam as exigências a nível psicológico identificadas

pelos enfermeiros, de acordo com a revisão de Leppanen e Olkinuora, aqueles consideram a prestação de cuidados a doentes muito dependentes e confusos como um factor indutor de *stress* particularmente intenso (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987).

Mallet e colaboradores identificaram, como principais factores indutores de *stress* para enfermeiros, a falta de recursos humanos e a baixa diferenciação daqueles recursos, factores esses que influenciavam a carga de trabalho. Por sua vez, o contacto com a morte dos doentes estava apenas ligeiramente relacionado com a exaustão emocional e com a despersonalização (MALLET et al., 1991).

Schaufeli e Enzmann (SCHAUFELI, ENZMANN, 1998, citado por SCHAUFELI, 1999) compararam o resultado de dezasseis estudos e verificaram que os factores indutores de *stress* de carácter geral, não específicos deste sector de actividade, como a pressão do tempo, a carga de trabalho e o conflito de papéis, estavam mais fortemente correlacionados com o *burnout* do que os factores de natureza socioemocional, nomeadamente a interacção com doentes, a frequência do contacto com doentes terminais e a confrontação com a morte.

Assim, apesar dos estudos indicarem, claramente, que as características dos contactos com os doentes aumentam as exigências a nível psicológico da actividade dos profissionais de saúde, é possível que muitos profissionais de saúde desenvolvam mecanismos adaptativos para lidar com os factores de natureza socioemocional prevenindo a ocorrência de *stress* crónico e de *burnout* (SCHAUFELI, 1999). No entanto, factores individuais, como a personalidade ou os mecanismos preferenciais de *coping*, poderão influenciar a sua avaliação como verdadeiras ameaças, em alguns profissionais de saúde.

Talvez por essa razão os factores indutores de *stress* não específicos da actividade dos profissionais de saúde, como a sobrecarga de trabalho e a pressão do tempo, tenham sido mais vezes associados ao *stress* relacionado com o trabalho e ao *burnout*, por constituírem factores mais generalizados entre estes profissionais, enquanto que os factores indutores de *stress* de natureza socioemocional, apesar de mais específicos, encontram-se mais dependentes de factores individuais.

É ainda de salientar, como foi referido por McIntyre relativamente aos estudos portugueses, que alguns deles estão essencialmente orientados para a identificação de fontes de natureza organizacional em detrimento das causas de origem socioemocional (McINTYRE, 1994), podendo também existir alguma dificuldade na expressão destas últimas, por parte dos profissionais.

7.2. *Stress e burnout* em enfermeiros de unidades específicas dos hospitais

A actividade dos enfermeiros, e os factores indutores de *stress* associados a essa actividade, podem diferir em relação ao tipo de doentes mais ou menos característicos de cada unidade ou sector do hospital. Além da diferença relativa ao tipo de doentes a quem prestam cuidados, as condições específicas de cada sector ou unidade a nível organizacional, e também as relações interpessoais existentes, parecem influenciar o nível de *stress* e a percepção de determinadas circunstâncias como indutoras de *stress*.

7.2.1. *Stress e burnout* em enfermeiros de unidades de cuidados intensivos

Têm sido realizados vários estudos em UCI (GARCIA et al., 2005; GENTRY, PARKES, 1982; HEUER et al., 1996; HIBBERT, 1995; MALACRIDA et al., 1991; NICHOLS, SPRINGFORD, SCARLE, 1981), apesar destes sectores não serem, necessariamente, os locais de trabalho onde os profissionais apresentam maior nível de *stress* (SCHAUFELI, 1999). Num estudo que incluiu 2.500 enfermeiros hospitalares, os enfermeiros de sectores como enfermarias de medicina ou de ortopedia, percepcionavam mais factores indutores de *stress* que os enfermeiros das UCI, embora estes tenham identificado mais frequentemente “as dificuldades no tratamento de doentes críticos” como fonte de *stress* (DEWE, 1988).

Johnson encontrou níveis de ansiedade inferiores em enfermeiros de UCI relativamente aos enfermeiros de enfermarias de especialidades médicas ou cirúrgicas (JOHNSON, 1979). Por sua vez, Nichols e colaboradores não encontraram diferenças entre a

frequência de sentimentos positivos (confiança, contentamento profissional) ou negativos (*distress*, ira) em enfermeiros de UCI, de enfermarias de medicina ou de enfermarias de cirurgia (NICHOLS, SPRINGFORD, SCARLE, 1981).

A principal fonte de *stress* parece ser a sobrecarga de trabalho que é, na maioria dos casos, consequência de falta de recursos humanos e da pressão do tempo, e que está muitas vezes associada a picos de intensidade de trabalho (GENTRY, PARKES, 1982). A nível exemplificativo, Garcia e colaboradores identificaram a sobrecarga de trabalho e o sofrimento e a morte dos doentes como os principais factores indutores de *stress* em cento e dezasseis enfermeiros de uma UCI (GARCIA et al., 2005).

Outros factores indutores de *stress* têm sido identificados em UCI, alguns deles específicos da actividade desenvolvida em cada uma delas. No estudo de Heuer e colaboradores, realizado com enfermeiros de várias unidades de cuidados intensivos neonatais norte-americanas, a fonte predominante de *stress* valorizada por aqueles consistiu na necessidade de sair da unidade para dar apoio a outros sectores, tendo sido a partilha de experiências com colegas, a estratégia de *coping* mais utilizada (HEUER et al., 1996). Numa UCI que prestava cuidados a dadores de órgãos, a ameaça da morte do dador e a falta de apoio contínuo dos médicos foram os factores indutores de *stress* mais valorizados pela equipa de enfermagem (HIBBERT, 1995).

O registo de situações indutoras de *stress*, efectuado por dezasseis enfermeiros de uma UCI, durante doze semanas, permitiu identificar um episódio por semana por profissional (em média). Quando, no mesmo estudo, se aplicou uma escala de *stress* (*Nursing Stress Scale*) aos dezasseis enfermeiros da UCI e a trinta e um enfermeiros de outros sectores, os factores indutores de *stress* identificados foram idênticos nos dois grupos e estavam relacionados com a sobrecarga de trabalho e com o contacto com a morte dos doentes (MALACRIDA et al., 1991).

7.2.2. *Stress e burnout* em enfermeiros de unidades oncológicas

Os níveis de *stress* e de *burnout* em profissionais que trabalham em unidades oncológicas também têm sido estudados com alguma frequência. Apesar de a maioria dos enfermeiros que trabalham em serviços de oncologia considerar o seu trabalho gratificante, esse trabalho também é avaliado como tendo um elevado nível de exigência emocional. Contudo, o *stress* entre enfermeiros de serviços de oncologia parece estar mais relacionado com factores organizacionais do que com as exigências emocionais decorrentes da prestação de cuidados àquele tipo de doentes (CORNER, 2002), embora aspectos individuais como os traços da personalidade pareçam ser determinantes no tipo de resposta às exigências de natureza emocional (COSTANTINI et al., 1997).

Barnard e colaboradores apenas encontraram níveis de *burnout* ligeiros a moderados em enfermeiros australianos de enfermarias oncológicas (BARNARD, STREET, LOVE, 2006), enquanto que Leite e Uva identificaram níveis elevados de exaustão emocional nos cinco médicos estudados, em três das seis enfermeiras e em duas das três administrativas de uma unidade oncológica (LEITE, UVA, 2005). Os factores organizacionais, e não tanto os factores indutores de *stress* de natureza socioemocional, foram os factores determinantes de *distress* nos profissionais de saúde com níveis elevados de exaustão emocional que trabalhavam na unidade oncológica estudada.

Um estudo efectuado com noventa e dois enfermeiros de várias unidades de pediatria oncológica revelou que estes apresentavam níveis de *stress* moderadamente elevados. Os factores indutores de *stress* mais valorizados por aqueles profissionais foram a incapacidade de ajudar os doentes em sofrimento, a morte de um doente próximo e o receio de cometer erros (BOND, 1994). Num outro estudo realizado com trinta e sete enfermeiros, o *stress* estava relacionado com o treino inadequado, a falta de tempo para lidar com a componente psicológica na prestação de cuidados a doentes terminais e a existência de conflitos interpessoais com os médicos (ESCOT et al., 2001). Outros factores indutores de *stress* também identificados, foram o medo de vir a sofrer uma doença oncológica, a ausência de um médico no momento da morte de alguns doentes e a preparação dos doentes falecidos (ESCOT et al., 2001).

7.2.3. *Stress e burnout* em enfermeiros da área da saúde mental

Diversos estudos têm identificado, em profissionais da área da saúde mental, níveis relativamente elevados de *stress* e de *burnout*. Jenkins e Elliott, por exemplo, identificaram níveis elevados de exaustão emocional em metade dos noventa e três enfermeiros estudados de uma unidade de doentes mentais agudos, sendo a falta de enfermeiros qualificados o principal factor indutor de *stress* para os enfermeiros especialistas. Para os enfermeiros não especialistas, o factor indutor de *stress* mais importante relacionou-se com a dificuldade em lidar com doentes exigentes e clinicamente descompensados (JENKINS, ELLIOT, 2004).

Um estudo transversal realizado no Reino Unido com seiscentos e catorze enfermeiros de saúde mental comunitária revelou que, dos trezentos e um profissionais que responderam aos questionários, trinta e cinco por cento apresentaram níveis de *stress* elevados medido pelo *The General Health Questionnaire* (GHQ), cinquenta e um por cento tinham níveis elevados de exaustão emocional, vinte e quatro por cento de despersonalização e catorze por cento apresentavam reduzida realização pessoal (EDWARDS et al., 2000). Por sua vez, Burnard e colaboradores identificaram como principais factores indutores de *stress* a sobrecarga de trabalho, os aspectos administrativos do trabalho e as interrelações com os doentes. As estratégias de *coping* relacionavam-se com o suporte social entre colegas, a autoconfiança e a confiança nas chefias, além de estratégias baseadas em técnicas de relaxamento (BURNARD et al., 2000).

Assim, o *stress* e o *burnout* nos profissionais de saúde mental não parecem ser completamente explicados pelas características dos doentes. Thomsen e colaboradores, num estudo que envolveu 1.051 psiquiatras e enfermeiros, descreveram os factores organizacionais como sendo os que mais contribuíram para a exaustão emocional daqueles profissionais (THOMSEN et al., 1999).

7.2.4. *Stress e burnout* em enfermeiros de unidades de cuidados paliativos

Os profissionais que prestam cuidados paliativos a doentes terminais lidam frequentemente com a morte e com o sofrimento, pelo que têm sido realizados alguns estudos sobre os seus níveis de *stress* e *burnout*. Contrariamente às expectativas, Payne identificou níveis reduzidos de *burnout* em oitenta e nove enfermeiras de cuidados paliativos de nove hospitais (PAYNE, 2001), enquanto que Slone e Stephany sugeriram que a prestação de cuidados a doentes terminais com SIDA poderia causar mais *stress* do que a prestação de cuidados a outro tipo de doentes terminais (SLONE, STEPHANY, 1995).

Um outro estudo realizado em duas unidades de cuidados paliativos sugeriu que lidar com os familiares e com determinados tipos de doentes, tais como doentes com dor muito intensa, crianças, doentes com medo de morrer e doentes com problemas psiquiátricos, era particularmente indutor de *stress* (ALEXANDER, RITCHIE, 1990).

7.2.5. *Stress e burnout* em enfermeiros de outras unidades hospitalares

A prestação de cuidados de saúde a doentes com SIDA também parece ter um impacto negativo no bem-estar psicológico dos profissionais uma vez que, para além de ser uma doença grave com prognóstico reservado e com elevada taxa de letalidade, pode existir medo de contágio, dificuldade em lidar com doentes com perturbações emocionais associadas, estigma social e até identificação com os doentes por parte dos profissionais de saúde (KLIMES, 1991; SLONE, STEPHANY, 1995). Contudo, outros autores não encontraram níveis de *stress* ou de *burnout* mais elevados em profissionais que cuidavam de doentes com SIDA de serviços de infecciologia e de hemofilia, quando comparados com os níveis detectados em profissionais de outros sectores, designadamente enfermarias de oncologia e de medicina (LÓPEZ-CASTILLO et al., 1999).

Aqueles autores avaliaram os níveis de *distress* e de *burnout* utilizando a versão de 28 itens do questionário *The General Health Questionnaire* (GHQ₂₈) e o *Maslach Burnout Inventory* (MBI) em 242 profissionais que trabalhavam em unidades de infecciologia (n=67), de hemofilia (n=34), de oncologia (n=52) e de medicina interna (n=89). Os níveis de perturbação emocional avaliados pelo GHQ₂₈ eram mais elevados no grupo que trabalhava na unidade oncológica. Do total de participantes, 38,7% apresentavam níveis superiores ao ponto de corte (superior a cinco) para prováveis casos de mal-estar psicológico (44,2% na unidade de infecciologia, 13,8% na unidade de hemofilia, 52,5% em oncologia e 37,1% na unidade de medicina). No entanto, o trabalhar específico com doentes com SIDA não era determinante para os níveis encontrados (LÓPEZ-CASTILLO et al., 1999).

Nesse mesmo estudo, os níveis de *burnout* eram mais elevados nos enfermeiros que nos médicos, o que poderia estar relacionado com o facto de os enfermeiros serem mais jovens ou com aspectos relacionados com a actividade profissional, nomeadamente do contacto mais próximo com os doentes na prestação de cuidados (LÓPEZ-CASTILLO et al., 1999). Os factores indutores de *stress* mais vezes referidos consistiram em lidar com o sofrimento e a morte dos doentes e também com as suas famílias, tendo-se verificado algumas diferenças na frequência dos factores indutores de *stress*, de acordo com o local de trabalho (Quadro nº 3).

Quadro nº 3 – Factores indutores de *stress* mais referidos, por local de trabalho

LOCAL DE TRABALHO	FACTORES INDUTORES DE <i>STRESS</i>
Unidade de oncologia	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioração clínica dos doentes - Lidar com as famílias dos doentes - Cuidar de doentes crónicos - Cuidar de doentes jovens - O tipo de patologia dos doentes a quem prestam cuidados - As condições físicas e a falta de recursos
Unidade de hemofilia	<ul style="list-style-type: none"> - Cuidar de doentes jovens - O tipo de patologia dos doentes a quem prestam cuidados - As condições físicas e a falta de recursos
Unidade de infecciologia	<ul style="list-style-type: none"> - O tipo de patologia dos doentes a quem prestam cuidados
Unidade de medicina	<ul style="list-style-type: none"> - As condições físicas e a falta de recursos - Prestar cuidados a doentes idosos e dependentes

*Adaptado de LÓPEZ-CASTILLO et al. (1999)

Frequentemente, os doentes com patologia oncológica são diagnosticados e tratados em enfermarias não específicas, nomeadamente enfermarias de medicina interna e de outras especialidades médicas ou cirúrgicas. Mohan e colaboradores aplicaram um questionário a vinte e cinco enfermeiros de várias enfermarias não específicas que também internavam doentes oncológicos e entrevistaram cinco deles, os quais identificaram como principais factores indutores de *stress* a falta de tempo para cuidar dos doentes, a falta de conhecimentos sobre a patologia oncológica, as exigências emocionais dos doentes ou dos seus familiares e as condições físicas para cuidar dos doentes de um modo adequado (MOHAN et al., 2005).

McIntyre e colaboradores estudaram as respostas de *stress*, as circunstâncias indutoras de *stress* e os recursos de *coping* disponíveis e desejados por sessenta e dois enfermeiros de serviços de internamento de cardiologia, de reabilitação e de medicina de um hospital central e relacionaram estas variáveis com a sua experiência profissional. As primeiras quatro circunstâncias indutoras de *stress* foram de natureza organizacional (sobrecarga de trabalho, deficientes condições físicas e técnicas, carência de recursos e grande número de doentes) tendo sido classificada, apenas em quinto lugar, a incapacidade para responder às exigências emocionais dos doentes. Por sua vez, o recurso de *coping* mais utilizado foi o apoio social (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1999).

Também foram observados níveis elevados de *stress* em enfermeiros de blocos operatórios (BIANCHI, 1990, citado por GATTI et al., 2004), tendo sido as relações interpessoais, nomeadamente com o grupo dos médicos, um dos factores indutores de *stress* frequentemente referido. Gatti e colaboradores realizaram um estudo em que avaliaram os níveis de ansiedade em sessenta e cinco enfermeiros, que trabalhavam numa UCI, num bloco operatório, num serviço de urgência e em unidades de internamento de um hospital e verificaram que os níveis de ansiedade eram mais reduzidos nos enfermeiros da UCI e mais elevados nos enfermeiros do serviço de urgência, sendo moderados nas unidades de internamento e no bloco operatório (GATTI et al., 2004).

No estudo comparativo de Gray-Toft e Anderson, os principais factores indutores de *stress* identificados pelos enfermeiros (n=122) das enfermarias de medicina, cirurgia, oncologia, cuidados paliativos e cirurgia cardíaca não diferiam entre os enfermeiros das

diferentes unidades. Os factores indutores de *stress* mais valorizados foram a sobrecarga de trabalho, o contacto com o sofrimento e com a morte dos doentes e sentir-se inadequadamente preparado para lidar com as exigências emocionais dos doentes (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981).

Contudo, naquele mesmo estudo, verificou-se que os níveis de *stress* foram mais elevados nos enfermeiros da enfermaria de medicina comparativamente às outras unidades estudadas e foram mais reduzidos na unidade de cuidados paliativos. Os autores sugeriram que as diferenças encontradas nos níveis de *stress* poderiam dever-se às condições de trabalho (incluindo condições organizacionais) existentes. Enquanto a enfermaria de medicina era uma enfermaria antiga, que internava doentes com diversas patologias, e cujos enfermeiros referiram muitos conflitos com os médicos, chefias e outros elementos da equipa, a enfermaria de cuidados paliativos era uma unidade recente, cujos enfermeiros tinham formação e treino para lidar com os doentes terminais e com as suas famílias (GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981).

Deste modo, verifica-se que as características estruturais e também organizacionais dos diferentes locais de trabalho poderão facilitar, por exemplo, a ambiguidade de papéis e os conflitos interpessoais, contribuindo também para as diferenças verificadas nos níveis de *stress* de enfermeiros, nas várias unidades. A organização de cada local de trabalho condiciona a percepção dos vários factores indutores de *stress* de natureza profissional referidos pelos enfermeiros, pelo menos relativamente aos factores indutores de *stress* de natureza organizacional, dificultando significativamente a sua generalização, mesmo em unidades que prestam cuidados a doentes com o mesmo grupo de patologia e com níveis de gravidade semelhantes.

8. Aspectos metodológicos da avaliação do *stress* no trabalho

A medição do *stress* deve basear-se em dados referidos pelo próprio, os quais reflectem o processo de avaliação e a experiência psicológica de *stress* a nível emocional (COX, FERGUSON, 1994). No entanto, a validade dos dados referidos pelo próprio tem sido questionada relativamente à influência da afectividade negativa (HEINISCH, JEX,

1998), que pode ser responsável por diferenças individuais na afectividade e no autoconceito. A afectividade negativa, sendo um traço geral da personalidade, afecta a percepção do trabalhador relativamente ao seu ambiente de trabalho e a avaliação que faz dos seus estados de saúde ou de bem-estar.

De acordo com o modelo transaccional de *stress*, este pode ser referido como um estado psicológico que é parte e também reflecte um processo de interacção entre a pessoa e o seu ambiente de trabalho (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000). Sendo um processo, baseia-se numa sequência de relações entre o ambiente de trabalho e as percepções do trabalhador, entre essas percepções e a experiência de *stress* e entre o estado psicológico que caracteriza esta experiência e as alterações que ocorrem a níveis comportamental, emocional, fisiológico e físico. Deste modo, e numa perspectiva científica, a sua medição é extremamente difícil e complexa. Nenhuma medida isolada parece, só por si, ser suficientemente eficaz para medir o *stress* (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

A estratégia da triangulação conjuga dados qualitativos de diferentes fontes ou dados qualitativos com dados quantitativos controlando, pelo menos parcialmente, os problemas potenciais da afectividade negativa (COX, FERGUSON, 1994; COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; KRISTENSEN, 1996). A aplicação dessa estratégia requer que os dados sejam recolhidos a partir de três domínios distintos, nomeadamente: (1) dados objectivos ou subjectivos de processo de avaliação de experiência de *stress*; (2) referência pelo próprio da experiência de *stress* como uma emoção negativa e (3) identificação de algumas alterações ao seu comportamento, fisiologia ou estado de saúde que se possam relacionar com aquela experiência.

Para a aplicação dessa estratégia na caracterização de *stress* relacionado com o trabalho parece ser fundamental utilizar vários instrumentos em simultâneo, de modo a proceder-se: (1) à caracterização do ambiente de trabalho para identificação dos factores indutores de *stress*; (2) à avaliação da percepção do trabalhador relativamente à experiência de *stress* e (3) à identificação de algumas das suas reacções no trabalho, nomeadamente comportamentais, fisiológicas ou de sintomas físicos. Esses instrumentos podem incluir, entre outros, entrevistas individuais, aplicações de questionários e a análise do trabalho, nomeadamente através da utilização de métodos observacionais.

Entre os questionários mais utilizados, estão os questionários *The General Health Questionnaire* (GHQ) e o *Maslach Burnout Inventory* (MBI).

8.1. Questionário *The General Health Questionnaire*

O questionário *The General Health Questionnaire* (GHQ) foi desenvolvido tendo por base diversas escalas, nomeadamente a escala *Cornell Medical Index* (BOWLING, 1997). Destina-se ao rastreio de alterações psicológicas, não psicóticas (principalmente ansiedade e depressão) e não para estabelecer diagnósticos clínicos.

Tem sido a escala de morbilidade psiquiátrica geral mais utilizada internacionalmente (BOWLING, 1997) e tem sido aplicada em vários países e em diversos estudos, incluindo estudos na área da Saúde Ocupacional (LOUREIRO, 2006). Existem diversas publicações sobre o seu método, validade, reprodutibilidade e aplicações (GOLDBERG, WILLIAMS, 1988) e está traduzida em pelo menos trinta e oito línguas (BOWLING, 1995).

Pais-Ribeiro e Antunes (PAIS-RIBEIRO, ANTUNES, 2003) referem que este questionário detecta apenas alterações no funcionamento habitual do indivíduo sendo adequado para avaliar a saúde mental ou o mal-estar psicológico.

O GHQ foi desenhado para ser respondido pelo próprio e consiste numa lista de questões, algumas delas positivas e outras negativas, relativamente à qual os inquiridos comparam a sua experiência nas últimas semanas com o seu estado habitual (BOWLING, 1997). Avalia, deste modo, o estado psicológico naquele período de tempo, concentrando-se nos maiores componentes da morbilidade psiquiátrica, em particular a ansiedade e a depressão (BOWLING, 1997), que constituem os estados psicológicos habitualmente encontrados no *distress*.

A classificação de cada resposta de acordo com quatro alternativas de frequência, em 0-0-1-1 (da esquerda para a direita), tem sido a mais usada, por ser mais simples e por apresentar resultados semelhantes a uma escala de gravidade do tipo *Likert* 0-1-2-3

(GOLDBERG, WILLIAMS, 1988). Os *scores* superiores a um limite, ou ponto de corte, são prováveis casos.

Contudo, é de questionar se a escala detecta sintomas de longa duração, uma vez que as respostas “como habitualmente” são cotadas com zero. Goldberg e Williams referem que é possível que a desqualificação de casos não seja muito significativa uma vez que muitos indivíduos interpretam “como habitualmente” como sinónimo de ausência de sintomas, podendo ser acrescentadas questões sobre a medicação que tomam e sobre o mal-estar mental (GOLDBERG, WILLIAMS, 1988).

Para contornar a limitação referida, Goodchild e Duncan-Jones (GOODCHILD, DUNCAN-JONES, 1985) sugeriram um método diferente de cotação que aumenta a sensibilidade do GHQ na detecção de casos crónicos (BOWLING, 1997). Este método, que é menos utilizado que o método clássico e que o método do tipo *Likert*, consiste em cotar as respostas às questões que detectam mal-estar mental em 0-1-1-1 (“como habitualmente” seria cotada com um, nos itens negativos) e às que detectam bem-estar em 0-0-1-1 (“como habitualmente” seria cotada com zero, nos itens positivos).

De acordo com aqueles autores, este novo método apresenta coeficientes de validade superiores para casos avaliados por exame médico (GOODCHILD, DUNCAN-JONES, 1985). Apesar disso, Williams citado por Bowling (BOWLING, 1995, 1997) recomenda que este método não seja usado em substituição do método de clássico, podendo ser utilizado como seu complemento. Neste caso, os *scores* das escalas poderiam ser eventualmente adicionados para produzir um *score* total. Esta metodologia não foi, todavia, citada por outros autores, pelo menos na revisão bibliográfica que foi efectuada.

Existe evidência de que a gravidade das alterações psicológicas é proporcional ao número de sintomas referidos no GHQ. Este instrumento de medição é sensível na detecção de sintomas com pelo menos duas semanas de duração, relacionados com quadros depressivos, e também detecta problemas de ansiedade, pelo que é adequado quando o investigador pretende um instrumento de medição mais amplo (BOWLING, 1997).

O GHQ é, provavelmente, a escala de medição mais testada a nível de reprodutibilidade e de validade, com bons resultados (GOLDBERG, WILLIAMS, 1988).

O GHQ correlaciona-se bem com o diagnóstico de morbilidade a nível psicológico e de depressão. Utilizando entrevistas psiquiátricas como comparação, a sensibilidade deste método variou entre cinquenta e cinco e noventa e dois por cento e a especificidade entre oitenta e noventa e nove por cento, dependendo do ponto de corte escolhido (VIEWEG, HEDLUND, 1983). A comparação entre os *scores* do GHQ e uma entrevista clínica estruturada obteve correlações entre quarenta e cinco e oitenta e três centésimos (GOLDBERG, WILLIAMS, 1988).

As correlações obtidas por teste e reteste têm tido bons resultados sendo que, em 853 questionários, a correlação obtida foi de noventa e cinco por cento. A consistência interna, usando o alfa de *Cronbach*, foi determinada em diversos estudos, com correlações entre setenta e sete e noventa e três centésimos. As correlações usando teste e reteste variaram entre cinquenta e um e noventa por cento (GOLDBERG, WILLIAMS, 1988).

A versão mais longa da escala tem sessenta itens e revela-se multifactorial (LOUREIRO, 2006), existindo versões mais curtas (de dez, doze, vinte, vinte e oito e trinta itens) as quais, apesar de apresentarem uma sensibilidade ligeiramente inferior, são de aplicação mais fácil e rápida.

A versão de doze itens (GHQ₁₂), que foi adaptada para a população portuguesa por McIntyre e colaboradores (McINTYRE, McINTYRE, REDONDO, 1999), parece ser pelo menos tão eficiente no rastreio de casos como as versões mais longas (BOWLING, 1997; GOLDBERG, GATER, SARTORIUS, 1997).

Os resultados relativos à estrutura factorial do GHQ₁₂ diferem entre autores (LOUREIRO, 2006; WERNEKE et al., 2000), sendo que alguns defendem um modelo bifactorial (POLITI, PICINELLI, WILKINSON, 1994), enquanto que outros apoiam um modelo trifactorial (GRAETZ, 1991; KILIÇ et al., 1997). Os factores que têm sido identificados são a ansiedade e depressão, a disfunção social e perda de confiança e a

auto-estima. As alterações do sono raramente se apresentaram como um factor distinto, tendendo a associar-se à ansiedade e à depressão (WERNEKE et al., 2000).

Werneke e colaboradores, compararam os resultados obtidos em quinze centros de investigação, e concluíram que apesar de existir variação factorial entre centros, a eficácia global do GHQ₁₂ na detecção de casos não era afectada (WERNEKE et al., 2000).

Uma análise recente, efectuada por Gao e colaboradores, partilha o modelo trifactorial, composto por ansiedade e depressão, disfunção social e perda de confiança (GAO et al., 2004). No entanto, os autores concluíram que esses factores estavam fortemente relacionados, pelo que a sua análise não parecia ser mais adequada do que o *score* total. Assim, e numa perspectiva prática, aqueles autores defendem que é preferível utilizar o GHQ como uma medida unidimensional que avalia o *distress* psicológico.

O ponto de corte (ou *cutoff*) utilizado para obter as melhores sensibilidades e especificidades varia consideravelmente entre estudos, com uma variação referida em dezasseis estudos entre zero/um e seis/sete (FURUKAWA, GOLDBERG, 1999; GOLDBERG, GATER, SARTORIUS, 1997). Ozdemir e Rezaki utilizaram o GHQ₁₂ para detectar depressão em estudantes universitários e determinaram que o melhor ponto de corte para detectar casos de depressão era de oito/nove, ou seja, foi considerado caso com depressão quem pontuasse nove pontos ou mais na classificação binária (OZDEMIR, REZAKI, 2007).

No entanto, caso o investigador pretenda detectar todos os casos psiquiátricos não psicóticos possíveis para investigações posteriores perdendo um número o mais reduzido possível de “casos verdadeiros” é recomendada a utilização de um *cutoff* mais baixo, o qual tem a desvantagem de apresentar muitos falsos positivos. Quando se escolhe um ponto de corte mais elevado, um menor número de casos são detectados, mas reduz-se o número de falsos positivos. Furukawa e Goldberg sugerem a utilização de estratos de cotação (0/1/2/3/4-6/7-12) em vez de um ponto de corte fixo, sobretudo quando o instrumento vai ser aplicado a novos grupos populacionais (FURUKAWA, GOLDBERG, 1999).

De acordo com Jackson (JACKSON, 2007), e para a utilização do esquema de classificação binária 0-0-1-1, o melhor ponto de corte para a versão de doze itens é de dois/três (sendo considerado caso quando a pontuação é igual ou superior a três). Essa classificação também foi utilizada por outros autores (BELL et al., 2005; BELLANTUONO et al., 1987; ESCOT et al., 2001; LATTANZI et al., 1988; MAKOWSKA et al., 2002).

Entre nós, McIntyre, McIntyre e Silvério utilizaram a versão de doze itens do GHQ com o esquema de classificação binária 0-0-1-1 e um ponto de corte de dois/três, para definir casos com *distress* entre profissionais de saúde (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000a, McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000b).

No estudo de Escot e colaboradores (ESCOT et al., 2001), realizado em trinta e sete enfermeiros de uma enfermagem de doentes oncológicos, utilizando o mesmo ponto de corte na escala de cotação binária, foi encontrada uma elevada concordância entre o GHQ₁₂ (naquele grupo, 19,4% dos casos tinham *stress* elevado) e a entrevista efectuada por psiquiatra.

8.2. Questionário *Maslach Burnout Inventory* – *Human Services Survey*

O *Maslach Burnout Inventory* (MBI) é reconhecido como o instrumento por excelência para medir o *burnout*. A sua investigação inicial ocorreu no Canadá mas, posteriormente, foram efectuados múltiplos estudos em diversos países e realizadas traduções em várias línguas (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

O instrumento original foi desenvolvido para ser aplicado em profissionais de serviços que lidavam directamente com pessoas envolvendo muitas vezes situações problemáticas, cuja interacção profissional/cliente se centrava nos problemas a nível psicológico, social ou físico do último (*MBI - Human Services Survey* ou *MBI-HSS*) (MASLACH, JACKSON, 1996). Posteriormente foram efectuadas adaptações para utilização em professores (*MBI – Educators Survey* ou *MBI-ES*) (MASLACH, JACKSON, SCHWAB, 1996) e ainda em profissionais de outros ramos de actividade

que não lidam directamente com pessoas ou que têm apenas um contacto casual (*MBI-General Survey ou MBI-GS*) (SCHAUFELI et al., 1996).

O MBI permite avaliar cada um dos três componentes do fenómeno de *burnout* (MASLACH, LEITER, 2000). Um nível elevado de *burnout* corresponde a pontuações altas nas escalas de exaustão emocional e de despersonalização e a uma baixa pontuação na escala de realização pessoal, verificando-se o oposto em cada uma das escalas perante um nível reduzido de *burnout*. O nível médio de *burnout* reflecte-se em pontuações médias nas escalas (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

Uma forma preliminar do MBI-HSS composta por quarenta e sete itens foi inicialmente aplicada a seiscentos e cinco profissionais de serviços de saúde, ou de outros serviços que lidavam com pessoas, cuja actividade profissional poderia estar associada a *stress* crónico. Após análise factorial, os itens foram reduzidos para vinte e cinco, os quais foram aplicados a uma amostra de quatrocentas e vinte pessoas. Posteriormente, a análise factorial dos vinte e cinco itens, baseada nos resultados obtidos nas duas amostras combinadas (n=1.025), permitiu considerar uma estrutura factorial de três componentes que tem sido aplicada em múltiplas amostras e em vários países (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996)

Na escala inicialmente construída, cada resposta era dada em dois formatos distintos: (1) a frequência e (2) a intensidade de sentimentos (MASLACH, JACKSON, 1981). Contudo, como os autores verificaram que a correlação entre estes dois formatos era muito elevada, para a versão actual, optaram somente pela avaliação da dimensão “frequência” (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

A versão actualmente utilizada do MBI - HSS é composta por vinte e dois itens, os quais estão divididos por três escalas que avaliam aspectos diferentes da experiência de *burnout*: a exaustão emocional, a despersonalização e a realização pessoal/profissional. A escala da exaustão emocional, constituída por nove itens, avalia sentimentos de sobrecarga emocional e de exaustão; a escala de despersonalização, com cinco itens, mede uma resposta impessoal dos profissionais relativamente aos clientes; por fim a escala de realização profissional, composta por oito itens, avalia sentimentos de

competência e de sucesso relativamente ao trabalho (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

A análise factorial confirmatória evidencia um modelo de *burnout* constituído por três factores, cada um deles constituído pelo *score* de cada escala mencionada. As escalas da exaustão emocional e da despersonalização são independentes, embora estejam correlacionadas. A escala relativa à realização pessoal/profissional apresenta uma correlação muito reduzida com as duas anteriores, estando mais relacionada com as estratégias de *coping* (LEE, ASHFORTH, 1996; MASLACH, JACKSON, LEITER, 1997).

Relativamente à análise por itens, verificou-se que o item doze “sinto-me com muita energia”, que integra a escala de realização pessoal, está fortemente correlacionado, e de um modo inverso, com a exaustão emocional, enquanto que o item dezasseis “trabalhar directamente com pessoas sujeita-me a demasiado *stress*”, um item da escala exaustão emocional, tem uma correlação forte com a despersonalização (LEITER, DURUP, 1994). Contudo, a fim de manter consistência com os múltiplos estudos realizados na respectiva área de conhecimentos, os autores recomendam a manutenção do MBI-HSS com os vinte e dois itens e as respectivas cotações por escalas (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

A consistência interna estimada pelos autores através do coeficiente alfa de *Cronbach* numa amostra de 1.316 indivíduos foi de noventa centésimos para a escala de exaustão emocional, de setenta e nove centésimos para a de despersonalização e de setenta e um centésimos para a de realização pessoal (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

As escalas do MBI-HSS são estáveis ao longo do tempo, com correlações entre cinquenta e oitenta e dois centésimos em períodos de tempo de três meses a um ano (LEITER, DURUP, 1996), o que sustenta o seu objectivo de medir estados crónicos. A escala de exaustão emocional é aquela que apresenta maior correlação teste-reteste (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

Os itens estão elaborados sob a forma de afirmações relativas a sentimentos ou a atitudes e cada resposta é dada pelo nível da frequência com que o inquirido a experimenta, numa escala de sete pontos (de zero, que corresponde a “nunca”, até seis que

corresponde a “todos os dias”). Os *scores* para cada escala são considerados em separado, podendo ser individualmente codificados em “baixo”, “médio” e “alto” consoante os pontos de corte ou *cutoff* estabelecidos. No entanto, nem os códigos nem o *score* numérico devem ser utilizados para fins de diagnóstico individual (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1997).

De acordo com os autores, as pontuações são consideradas altas, caso se encontrem no terço superior da distribuição da população, enquanto que as pontuações situadas no terço médio e inferior correspondem, respectivamente, às pontuações médias e baixas (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996). De acordo com os grupos profissionais e com as características da população estudada, os pontos de corte encontrados poderão ser diferentes, tal como é exemplificado no Quadro nº 4, a propósito dos professores e dos médicos e enfermeiros.

Quadro nº 4 - Pontos de corte nas escalas MBI

Escalas do MBI	Baixo (terço inferior)	Médio (terço médio)	Alto (terço superior)
Amostra total (11.067)			
Exaustão emocional	≤ 16	17 - 26	≥ 27
Despersonalização	≤ 6	7 - 12	≥ 13
Realização pessoal	≤ 31	32 - 38	≥ 39
Professores (4.163)			
Exaustão emocional	≤ 16	17 - 26	≥ 27
Despersonalização	≤ 8	9 - 13	≥ 14
Realização pessoal	≤ 30	31 - 36	≥ 37
Médicos e enfermeiros (1.104)			
Exaustão emocional	≤ 18	19 - 26	≥ 27
Despersonalização	≤ 5	6 - 9	≥ 10
Realização pessoal	≤ 33	34 - 39	≥ 40

* Adaptado de MASLACH, JACKSON e LEITER (1996)

Relativamente ao grupo dos profissionais de saúde (1.104 médicos e enfermeiros) foram encontradas as seguintes médias (\bar{x}) e desvios padrões (s) para a exaustão emocional, para a despersonalização e para a realização pessoal, avaliadas pelo MBI-HSS (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996):

- Exaustão emocional: \bar{x} 22,59; s 9,53
- Despersonalização: \bar{x} 7,12; s 5,22
- Realização pessoal: \bar{x} 36,53; s 7,34

Entre nós, a versão portuguesa do questionário MBI traduzido por Pinto, foi utilizada em diversos estudos (PINTO, 2000; PINTO, LIMA, SILVA, 2003; PINTO, LIMA, SILVA, 2005). Nestes estudos, Pinto classificou os resultados nas três escalas do MBI como altos, médios ou baixos e repartiu, em três tercís semelhantes, a amostra de professores portugueses, de acordo com o sugerido por Maslach e colaboradores (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996). Os pontos de corte para classificação dos resultados obtidos por Pinto (PINTO, 2000) em 777 professores portugueses, são apresentados no quadro nº 5.

Quadro nº 5 – Critérios de classificação dos resultados no estudo de Pinto

Escalas do MBI	Baixo (terço inferior)	Médio (terço médio)	Alto (terço superior)
EE	≤ 12	13 – 22	≥ 23
D	0	1 - 4	≥ 5
RP	≤ 29	30 – 37	≥ 38

EE - Exaustão emocional
D - Despersonalização
RP - Realização pessoal

* Adaptado de PINTO (2000)

De um modo geral, a qualidade psicométrica do questionário MBI é bastante satisfatória, apresentando boas validades factoriais e convergentes (SCHAUFELI, 1999). Contudo, a exaustão emocional sobrepõe-se a conceitos relacionados, sobre *stress* e depressão, pelo que a escala mais robusta e fiável do *burnout* (escala de exaustão emocional) é também a escala menos específica (SCHAUFELI, 1999).

A validade convergente do MBI-HSS foi demonstrada através de observadores (colegas de trabalho, cônjuges) que fizeram avaliações independentes relativamente a profissionais que preencheram o questionário (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

A exaustão emocional corresponde à componente individual do *burnout* e é em tudo semelhante ao *distress* crónico, em ambiente profissional (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1997; MASLACH, LEITER, 2000; PINTO, 2000;), pelo que a escala de exaustão emocional do MBI deverá avaliar o nível de *stress* crónico relacionado com o trabalho. Aquela manifesta-se por sentimentos de desgaste emocional, com esgotamento dos recursos emocionais (MASLACH, LEITER, 2000).

Capítulo 2: Resposta imunitária à vacinação

1. Sistema imunitário e resposta imunitária

O sistema imunitário é um sistema dinâmico e a sua população celular é cuidadosamente regulada. A duração de vida das células que o integram é relativamente breve, pelo que estas têm que ser constantemente substituídas de um modo controlado (PRUETT, 2003). Assim, a proliferação celular e a diferenciação que ocorrem na medula óssea compensam as perdas celulares por senescência ou por apoptose. Este último fenómeno elimina linfócitos auto-reactivos e previne a proliferação celular excessiva durante a resposta imunitária.

Os elementos celulares do sistema imunitário incluem os linfócitos, os macrófagos, os monócitos, os eosinófilos, os neutrófilos, os basófilos, os mastócitos e as células dendríticas. A maioria destas células não reside permanentemente numa determinada localização anatómica, mas antes circula no sistema sanguíneo ou linfático. Mesmo as células mais sedentárias, como os macrófagos e as células dendríticas, podem ser induzidas a migrar para os locais de inflamação ou para os nódulos linfáticos regionais e funcionarem como células apresentadoras de antígenos (PRUETT, 2003).

O sistema imunitário é dinâmico relativamente às interações entre os diferentes tipos de células que o compreendem e também às interações com outros sistemas (PRUETT, 2003). Esta flexibilidade do sistema imunitário, dentro de limites cuidadosamente regulados, dificulta a interpretação de pequenas variações de alguns parâmetros imunitários associados ao *stress*.

A comunicação entre as várias células do sistema imunitário faz-se essencialmente através das citocinas, também denominadas de citocinas, que são mediadores proteicos solúveis, produzidos por diversas células activadas. As citocinas influenciam a actividade de outros tipos de células que possuem receptores específicos aos quais se ligam (CALDER, 1997).

Com o propósito de entender a relação entre *stress* psicológico e o sistema imunitário, é útil distinguir entre imunidade natural e imunidade específica, adquirida ou adaptativa, apesar desta distinção ser essencialmente teórica.

1.1. Imunidade natural e imunidade específica

A imunidade natural é a mais antiga linha de defesa e consiste principalmente em células fagocíticas, células *Natural Killer* e proteínas sanguíneas que reconhecem as estruturas moleculares mais típicas partilhadas por diversos agentes patogénicos. Inclui factores celulares implicados na reacção inflamatória e também outros meios de defesa, tais como factores tecidulares, constitucionais e humorais (que incluem por exemplo o complemento, o sistema properdina, a lisozima sérica e as proteínas básicas) (LETONTURIER, 2004).

As células que constituem a imunidade natural não conferem protecção relativamente a um agente patogénico específico nem incluem uma resposta memória, mas protegem o indivíduo contra uma grande variedade de agentes patogénicos, fazendo-o num curto espaço de tempo (minutos a horas) (PRUETT, 2003).

O grupo celular envolvido na imunidade natural é basicamente constituído pelos granulócitos. Estes incluem os neutrófilos e os macrófagos, que são células fagocíticas. A resposta principal dessas células é a resposta inflamatória, na qual ocorre dilatação dos capilares e arteríolas facilitando a diapedese dos neutrófilos. Os neutrófilos, e posteriormente os macrófagos, concentram-se no local da lesão, libertam substâncias como radicais de oxigénio que lesam os agentes invasores ligados a componentes sanguíneos como o complemento e fagocitam-nos juntamente com os tecidos com lesão (LETONTURIER, 2004; PRUETT, 2003).

Os macrófagos também libertam moléculas de comunicação ou citocinas que, como já foi referido, são mediadores que permitem a certas células comunicarem entre si. Estas citocinas pró-inflamatórias, incluem o Factor de Necrose Tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor α* -TNF $_{\alpha}$), a interleucina 1 (IL₁) e a interleucina 6 (IL₆), as quais exercem

diversos efeitos no organismo, tais como a febre e a inflamação, e promovem a cicatrização de feridas.

O TNF_{α} é produzido principalmente pelos macrófagos e monócitos activados e é a primeira citocina libertada em resposta a endotoxinas bacterianas, embora também possa ser produzido por outras células como linfócitos, células *Natural Killer*, neutrófilos e mastócitos. Aquela citocina activa os neutrófilos, monócitos e macrófagos a iniciar a morte de células tumorais e de bactérias, aumenta a expressão de moléculas de adesão na superfície dos neutrófilos e de células endoteliais, estimula a função de linfócitos T e B, a expressão dos antígenos do Complexo Major de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex* - MHC) e a produção de outras citocinas pró-inflamatórias como a IL_1 e a IL_6 , constituindo uma importante ligação entre as respostas imunitárias específicas e a inflamação aguda (CALDER, 1997).

A IL_1 parece ser a segunda citocina libertada em resposta a estímulos inflamatórios, incluindo lipopolissacáridos e TNF_{α} , e partilha muitos efeitos pró-inflamatórios do TNF_{α} . É produzida principalmente por macrófagos e monócitos, mas pode ser produzida por outras células como linfócitos B, células endoteliais e queratinócitos (CALDER, 1997).

A IL_6 é igualmente sintetizada pelos macrófagos e monócitos (mas também por outras células como linfócitos T, células endoteliais e queratinócitos) em resposta às citocinas IL_1 e TNF_{α} e as suas funções incluem, entre outras, a modulação das células T e B, a indução de febre e a síntese de proteínas da fase aguda da inflamação (CALDER, 1997).

Outros granulócitos incluem os mastócitos e os eosinófilos que estão envolvidos na defesa contra parasitas e em mecanismos de hipersensibilidade ou de alergia (LETONTURIER, 2004; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

As células implicadas na imunidade natural incluem ainda a célula *Natural Killer*, que é um linfócito não T e não B de função citotóxica, não restringida pelo complexo major de histocompatibilidade. Este tipo celular reconhece a falta de moléculas identificadoras do próprio, tal como acontece em muitas células neoplásicas e em células infectadas por vírus. A célula *Natural Killer* liberta substâncias tóxicas e provoca a lise daquelas

células, pelo que constitui um mecanismo de defesa muito importante para a limitação das fases precoces das infecções virais, antes da imunidade específica se tornar efectiva, e no combate a células que se tornaram neoplásicas (BURMESTER, PEZZUTTO, 2003a).

A imunidade adquirida, ou específica, é mais tardia do que a imunidade natural, sendo caracterizada por três características fundamentais: (1) reconhecimento do “não próprio” (*non-self*); (2) memória e (3) especificidade. Pelo reconhecimento do “não próprio”, o indivíduo cria imunidade relativamente aos constituintes estranhos e é tolerante em relação aos seus próprios constituintes. A memória imunológica permite que um indivíduo imunizado contra um antígeno seja capaz, num contacto posterior com esse antígeno, de o eliminar muito mais rapidamente. Devido à especificidade da resposta imunitária adquirida, a imunidade estabelecida contra um agente estranho só se exerce contra esse agente (PARHAM, 2001) e está relacionada com a configuração dos determinantes antigénicos. No entanto, esta especificidade não é absoluta, existindo a possibilidade de reacções cruzadas no caso de determinantes antigénicos com estrutura muito próxima (LETONTURIER, 2004).

Os componentes da imunidade natural e adquirida interagem entre si a diversos níveis. Constitui exemplo dessas interacções a activação das células dendríticas, apresentadoras de antígenos, através de citocinas produzidas por células que participam na resposta imunitária natural, quando em contacto com agentes microbianos ou seus componentes (KADOWAKI et al., 2001). Algumas destas citocinas também podem influenciar a predominância de linfócitos *Helper* de tipo 1 ou de tipo 2, determinando deste modo se a resposta imunitária é primariamente mediada por células ou por anticorpos (MOSMANN, SAD, 1996).

1.2. Resposta imunitária específica

Alguns dias após um agente estranho ultrapassar a barreira mucocutânea, o organismo vai desencadear reacções imunitárias eventualmente necessárias para aquela agressão, mas sobretudo essenciais para agressões idênticas posteriores. Embora a maioria das

células que participa na captação das substâncias estranhas fagocite e destrua aquelas substâncias sem respeitar os determinantes antigénicos (estruturas das substâncias necessárias à indução da resposta imunitária), determinadas células, como os macrófagos, são capazes de os conservar (LETONTURIER, 2004; ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

O reconhecimento dos antígenos do próprio (e dos antígenos estranhos) é assegurado por um sistema genético, o MHC, situado no cromossoma 6. Nos seres humanos, essas moléculas são denominadas antígenos leucocitários humanos ou sistema HLA (*Human Leucocytes Antigen*) e compreendem três classes principais de genes (I, II, III). Este sistema genético codifica esquematicamente duas classes de glicoproteínas: as de classe I que são expressas de modo generalizado em todas as células mononucleadas e as de classe II que ocorrem apenas em certas células, particularmente nos macrófagos (PARHAM, 2001; ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

A imunidade adquirida e específica requer a intervenção dos sistemas fagocitário mononucleado e linfoplasmocitário. Para que ocorra uma reacção imunitária, é necessário que haja reconhecimento do antígeno pelos linfócitos. O rearranjo génico somático e a mutação genética somática nos genes para os receptores de antígenos proporcionam um conjunto de receptores de antígenos muito diversificado para a população de linfócitos, nomeadamente para os receptores de células T nos linfócitos T e das imunoglobulinas (Ig) de superfície nos linfócitos B (PARHAM, 2001).

Os linfócitos T e B pertencem a duas grandes famílias, sendo que a primeira é constituída por linfócitos que se tornaram imunologicamente competentes sob influência do timo (timo-dependentes) e a segunda por linfócitos que se tornaram imunologicamente competentes sob influência da medula óssea (timo-independentes). Após deixarem esses órgãos linfóides, designados como primários ou centrais, as células imunocompetentes não regressam mais àqueles órgãos (LETONTURIER, 2004; ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

O contacto entre antígenos e células imunocompetentes ocorre nos órgãos linfóides secundários, nomeadamente nos gânglios linfáticos, baço e formações linfóides das mucosas digestivas e respiratórias (LETONTURIER, 2004). Quando activados, os

linfócitos dividem-se, criando uma população de células com a mesma especificidade antigénica, num processo denominado proliferação clonal ou resposta proliferativa. Esta resposta demora vários dias a efectuar-se, pelo que, em fases precoces de uma infecção, o organismo está dependente da imunidade natural para a conter (BURMESTER, PEZZUTTO, 2003a).

As duas grandes famílias de linfócitos – linfócitos T e linfócitos B, reconhecem diferentes tipos de antigénios. Enquanto que os linfócitos B reconhecem os agentes patogénicos intactos, as células T reconhecem os peptídeos curtos derivados dos agentes patogénicos e ligados a proteínas do MHC. As moléculas MHC de classe I que, como referido, estão presentes em muitos tipos de células, apresentam antigénios peptídicos provenientes de agentes que se replicam no meio intracelular e cujas proteínas se encontram no citoplasma das células infectadas, aos linfócitos citotóxicos. As moléculas MHC de classe II, apenas presentes em alguns tipos celulares tais como macrófagos, células dendríticas e células B, apresentam peptídeos de agentes patogénicos e de proteínas que se encontram no meio extracelular e que foram captadas pelas vesículas endocíticas das células fagocíticas aos linfócitos T *Helper* (PARHAM, 2001).

A resposta imunitária inclui a resposta mediada por células e a resposta humoral e nelas intervêm uma enorme variedade de células que são, em muitos casos, também influenciadas por outras células que modulam a sua acção ou as transformam (ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996). Contudo, poderemos identificar as principais células efectoras nestes dois tipos de respostas.

Os linfócitos T constituem uma família muito heterogénea. Os anticorpos monoclonais (CD – *Cluster of differentiation*) permitiram diferenciar os linfócitos T em linfócitos CD₄, auxiliares ou *Helper*, que possuem locais de ligação com as moléculas da classe II do MHC, e em linfócitos CD₈ ou citotóxicos, que destroem as células infectadas contendo agentes intracelulares, através do reconhecimento dos antigénios peptídicos apresentados pelas moléculas MHC de classe I (BURMESTER, PEZZUTO, 2003a).

A principal função dos linfócitos T *Helper* é produzir citocinas que desencadeiam e ampliam a restante resposta imunológica. Os linfócitos T *Helper*, de acordo com o seu perfil de secreção de citocinas, dividem-se, por sua vez, em linfócitos T *Helper* de tipo 1

(TH₁), principalmente implicados na activação de macrófagos e na hipersensibilidade retardada e em linfócitos T *Helper* de tipo 2 (TH₂) que actuam sobre a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B (LETONTURIER, 2004).

Os linfócitos T podem ainda exercer um papel supressor, paralelamente a outras funções. As células T supressoras parecem englobar subpopulações de linfócitos CD₈ e também de linfócitos CD₄, dos tipos TH₁ ou TH₂. Por exemplo, os linfócitos TH₁ e TH₂, através de citocinas reguladoras, exercem um papel supressor recíproco, sendo a interleucina 10 (IL₁₀) o principal inibidor da resposta TH₁ e o interferão gama (Interferon γ - IFN γ) da resposta TH₂ (LETONTURIER, 2004).

As células CD₈ produzem citocinas e reconhecem antigénios presentes em células infectadas por vírus ou comprometidas de outro modo (por exemplo células neoplásicas) e destroem essas células. Por sua vez, as células TH₁ sintetizam citocinas como a interleucina 2 (IL₂), o factor de necrose tumoral beta (*Tumor Necrosis Factor* β - TNF β) e o IFN γ que aumentam a actividade macrófagica (PRUET, 2003). É de notar que os precursores dos linfócitos T citotóxicos, que reconhecem o antigénio sob a forma de peptídeo expresso com as moléculas do MHC de classe I, são sensíveis à acção das citocinas secretadas pelos linfócitos TH₁, nomeadamente de IL₂, tornando-se activos (LETONTURIER, 2004).

Como referido, a IL₂ aumenta a acção das células T citotóxicas e de macrófagos, mas também tem outras funções tais como estimular a proliferação de clones específicos para o antigénio, aumentar a actividade de células *Natural Killer*, e estimular a proliferação e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de anticorpos (principalmente Ig G e Ig M). O IFN γ é um potente activador dos monócitos, macrófagos e das células *Natural Killer* (CALDER, 1997).

Na resposta mediada por células, as principais células efectoras são os linfócitos TH₁ e os linfócitos CD₈ ou citotóxicos, que se deslocam para o local com infecção para exercerem as suas funções (LETONTURIER, 2004).

Por sua vez, as células efectoras da resposta humoral são maioritariamente os linfócitos B, que se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos, os quais consistem em imunoglobulinas segregadas (PRUET, 2003). Quando em presença dos antígenos que lhes deram origem, os anticorpos têm, como propriedade essencial, reagir àqueles, tanto *in vitro* como *in vivo*. Os anticorpos, entre outras funções, neutralizam toxinas bacterianas, ligam-se a vírus livres prevenindo a sua entrada nas células e procedem à opsonização que, através da ligação dos anticorpos a agentes microbianos, facilitam a actuação da imunidade natural (PARHAM, 2001; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Aqueles anticorpos agrupam-se em cinco classes, entre as quais a classe IgG é a mais abundante constituindo aproximadamente setenta e cinco por cento do conjunto de imunoglobulinas do soro humano. Esta classe engloba as subclasses IgG₁ (66%), IgG₂ (23%), IgG₃ (7%) e IgG₄ (4%) e são pequenos anticorpos que se difundem facilmente pelos tecidos e atravessam a placenta, fixam-se sobre células de diferentes espécies (excepto a IgG₂), fixam o complemento (excepto a IgG₄) e fixam-se sobre monócitos e macrófagos (excepto as IgG₂ e as IgG₄).

Entre as outras classes de Ig encontram-se as IgA, a IgM, a IgD e a IgE. A IgA (15% do conjunto de imunoglobulinas), engloba as subclasses IgA₁ e IgA₂ e a sua forma secretória é encontrada nas secreções exócrinas. A IgM (6% do conjunto das imunoglobulinas) remove o antígeno da corrente sanguínea e a IgD (0,2 % das imunoglobulinas), cuja função permanece desconhecida, parece ser produzida por células imaturas. A IgE (apenas 0,01% da conjunto das imunoglobulinas), fixa-se através do seu fragmento F_c sobre os mastócitos e basófilos provocando a desgranulação destas células e está envolvida nas reacções alérgicas e na luta contra os parasitas (PARHAM, 2001; LETONTURIER, 2004).

Os anticorpos IgM constituem a primeira classe de anticorpos a ser produzida e podem ser detectados em poucas semanas até vários meses após a estimulação antigénica. Os anticorpos IgG aparecem alguns dias após os anticorpos IgM mas persistem durante anos. Os anticorpos IgA na saliva são produzidos algumas semanas depois da exposição antigénica e, em algumas situações, como no caso de antígenos vivos, podem ser continuamente produzidos anos após imunização. As classes de IgA e de IgG fornecem

a protecção mais duradoura e constituem o objectivo da imunização contra agentes infecciosos (COHEN, MILLER, RABIN, 2001).

Cada tipo de linfócito B tem a capacidade de produzir anticorpos que, de um modo geral, apenas se ligam a um antígeno específico através de receptores da superfície celular (imunoglobulinas de superfície), habitualmente dependendo da assistência de linfócitos T *Helper* (antígenos timo-dependentes). No entanto, alguns antígenos podem estimular os linfócitos B a produzir anticorpos sem o auxílio dos linfócitos T, sendo chamados antígenos timo-independentes (BOOTH, 2000).

No caso dos antígenos timo-independentes, que são antígenos muito polimerizados como certos polipeptídeos de síntese ou polissacáridos, ocorre a produção directa de IgM a qual não é seguida de comutação isotípica (passagem de uma produção inicial de IgM a uma produção de outros isotipos, por exemplo, IgG) (LETONTURIER, 2004).

Relativamente à resposta de anticorpos aos antígenos timo-dependentes, esta só ocorre após intervenção dos linfócitos T *Helper*. Depois de serem apresentados ao sistema imunitário pelas células apresentadoras de antígenos, aqueles antígenos são captados pelas imunoglobulinas de membrana do linfócito B (receptores das células B). No entanto, o linfócito B não é directamente activado, sendo necessário um segundo sinal emitido pelo linfócito T. Assim, o linfócito B apresenta o antígeno ao linfócito T sob a forma peptídica e associado às moléculas do MHC, activando-o. O linfócito T activado vai então exprimir um ligando de superfície (CD_{40L}) que se liga a um receptor CD₄₀ presente no linfócito B e secretar citocinas (LETONTURIER, 2004), as quais estimulam o linfócito B a proliferar e a secretar imunoglobulinas.

O processo de maturação dos linfócitos B requer primariamente a influência dos linfócitos TH₂, mas também alguma contribuição dos linfócitos TH₁ (PRUET, 2003).

O linfócito TH₂ produz nomeadamente (1) a interleucina 4 (IL₄) que, entre outras funções, aumenta a percentagem de linfócitos B em fase de crescimento e induz a comutação isotípica, podendo aumentar a produção de IgE; (2) a interleucina 5 (IL₅) que origina a proliferação das células B activadas e a produção de imunoglobulinas (IgM, IgG ou IgA); (3) a IL₆ que induz a produção de imunoglobulinas pelas células activadas

e o aumento do número de plasmócitos; (4) a interleucina 10 (IL₁₀) que aumenta as quantidades de IgM e de IgG produzidas pelas células B (LETONTURIER, 2004).

A quantidade relativa de citocinas libertadas pelas células TH₁ e TH₂ influencia fortemente a maturação de células B, pelo que é importante a relação entre os perfis de citocinas TH₁ e TH₂. No rato, a resposta predominante de citocinas com o perfil TH₁ parece favorecer a síntese de IgG_{2a}, enquanto que o predomínio da resposta de citocinas com o perfil TH₂ favorece a síntese de IgG₁, de IgA e de IgE (MOSMANN, SAD, 1996).

Apesar de a resistência do hospedeiro não ser significativamente afectada pela supressão de alguns parâmetros imunitários, quando ocorrem mudanças mais intensas nas funções imunitárias a diminuição da resistência do hospedeiro torna-se visível, podendo ter repercussões importantes. Tanto a resposta inflamatória como a imunitária podem ser prejudiciais quando são excessivas ou insuficientes (PRUETT, 2003).

2. Resposta primária e resposta secundária na produção de anticorpos

Na interpretação de resultados relacionados com a resposta à vacinação é importante ter em consideração aspectos relacionados com o tipo de resposta, primária ou secundária.

Denomina-se de resposta primária aquela que ocorre quando o organismo sintetiza anticorpos dirigidos contra um antígeno com o qual contacta pela primeira vez (LETONTURIER, 2004). Esta resposta inclui várias fases. Numa primeira fase, também chamada fase de latência, não se detectam anticorpos. Esta fase ocorre logo após a estimulação antigénica e a sua duração depende da natureza dos antígenos e da via pela qual são administrados, tendo uma duração mínima de uma dezena de horas até vários dias. Este período corresponde ao tempo necessário para o antígeno ser degradado pelos macrófagos e ser reconhecido pelas células imunitárias, que posteriormente se irão transformar em células secretoras de anticorpos (LETONTURIER, 2004; PARHAM, 2001; ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

Após a fase de latência, ocorre o aumento progressivo do nível sérico de anticorpos, verificando-se muitas vezes uma variação da classe de imunoglobulinas sintetizadas. As primeiras imunoglobulinas detectadas são do tipo IgM mas, com a maioria dos antígenos, ocorre o fenómeno de comutação (ou fenómeno *switch*) em que a secreção de IgM é progressivamente substituída por imunoglobulinas de constante de sedimentação 7S, nomeadamente as imunoglobulinas de tipo IgG.

O fenómeno de comutação, comandado por citocinas produzidas por linfócitos T, está relacionado com uma modificação das imunoglobulinas situadas na superfície dos linfócitos B. Antes do contacto com o antígeno, as imunoglobulinas de superfície daquelas células são IgM e IgD, mas quando ocorre o encontro com o antígeno, os linfócitos B perdem a IgD e diferenciam-se em plasmócitos produtores de IgM. Algumas células B substituem a sua IgM de membrana por uma IgG (ou por uma IgA ou uma IgE) e transformam-se em plasmócitos secretores de IgG (ou de IgA ou de IgE) e em células memória (LETONTURIER, 2004; PARHAM, 2001; ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

A produção máxima de anticorpos (terceiro período) e o declínio do seu nível sérico (quarto período) dependem do tipo de antígeno injectado, sendo de apenas algumas semanas no caso de antígenos de natureza proteica. Para os antígenos de origem polissacarídea, o nível máximo dos anticorpos é atingido de um modo progressivo e mais tardiamente, persistindo durante vários meses. Se o antígeno for de origem viral, os anticorpos podem ser detectados por tempo indeterminado (LETONTURIER, 2004; PARHAM, 2001; ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

A afinidade acrescida para o antígeno e a quantidade de anticorpos podem ser aumentadas através da administração repetida do mesmo antígeno. Após cada injeção, verifica-se uma breve diminuição do título de anticorpos, que é seguida de um aumento, ultrapassando o título anterior. Após um certo número de estimulações antigénicas, e quando ocorre a hiperimunização, atinge-se um valor máximo que não pode ser ultrapassado e que é variável em função do antígeno e do indivíduo (LETONTURIER, 2004; PARHAM, 2001; ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

A estimulação antigénica com vários antígenos que é efectuada através da vacinação múltipla origina a produção simultânea dos anticorpos correspondentes. Se entre os antígenos administrados existe um para o qual o organismo já está sensibilizado, a resposta obtida para esse antígeno é uma resposta secundária, sendo primária para os restantes. Contudo, pode acontecer uma competição entre os vários antígenos (nomeadamente quando se utilizam diferentes doses de antígenos timo-dependentes) (LETONTURIER, 2004).

Relativamente à resposta primária, a resposta secundária tem um período de latência muito mais curto, o aumento do título de anticorpos é mais rápido, atingindo níveis mais elevados que se mantêm por mais tempo. A produção de anticorpos é predominantemente de tipo IgG e há uma maior afinidade dos anticorpos para o antígeno (LETONTURIER, 2004; PARHAM, 2001, ROIT, BROSTOFF, MALE, 1996).

A verdadeira resposta secundária observa-se predominantemente com os antígenos proteicos, pois os anticorpos dos antígenos polissacarídeos resultantes da resposta primária, de um modo geral, permanecem a um nível estável durante um longo período de tempo. Se o nível destes anticorpos tiver decrescido e se efectuar uma segunda estimulação antigénica, verifica-se uma elevação rápida do nível de anticorpos sem, no entanto, ultrapassar o nível máximo obtido após a estimulação antigénica inicial (LETONTURIER, 2004).

3. Avaliação do sistema imunitário

A avaliação do sistema imunitário pode efectuar-se através da quantificação de células ou então realizar-se pela determinação de parâmetros funcionais *in vivo* ou *in vitro*.

Essencialmente por questões de natureza ética, a grande maioria dos estudos que relacionam o *stress* com o sistema imunitário, realizados em humanos, quantificaram as diferentes células imunitárias no sangue periférico.

Com base em estudos realizados em animais, verificou-se que o aumento (ou a diminuição) de alguns parâmetros imunitários num compartimento do corpo pode associar-se à migração celular para esse compartimento, correspondendo a uma alteração relativa do número das células imunitárias (KELLER et al., 2000).

No sangue, determinam-se habitualmente os números absolutos e as percentagens relativas de leucócitos polimorfonucleados e de células mononucleadas (linfócitos, monócitos, macrófagos e células *Natural Killer*).

Os leucócitos polimorfonucleados, os linfócitos e os macrófagos podem ser facilmente diferenciados com base na sua morfologia. A determinação de subtipos celulares, nomeadamente a diferenciação de subpopulações linfocitárias, efectua-se utilizando métodos como a citometria de fluxo, após marcação das células mononucleadas com anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromo de diferentes intensidades de fluorescência, para antigénios que possuem na sua superfície (FLEISHER, GRACY, 1995; KELLER et al., 2000).

É importante que o indivíduo possua um número adequado dos diferentes tipos e subtipos de células imunitárias, em proporções correctas. Contudo, o intervalo de valores considerado normal é relativamente amplo, pelo que é difícil detectar alterações significativas do seu número, em indivíduos saudáveis. Além do mais, pequenas variações do normal são de difícil interpretação clínica (COHEN, TYRRELL, SMITH, 1991; SEGERSTROM, MILLER, 2004).

As avaliações funcionais realizadas *in vitro* medem a capacidade das células realizarem determinadas funções. Contudo, a extrapolação dos resultados das avaliações funcionais *in vitro* deve ser feita com alguma precaução, uma vez que a resposta *in vitro* nem sempre mimetiza com exactidão a resposta *in vivo* (KELLER et al., 2000). Por exemplo, o estudo da função dos neutrófilos pode ser feito pela avaliação da sua capacidade de migração, pela quantidade de organismos fagocitados e pela determinação da libertação de radicais livres, enquanto que a dos monócitos e macrófagos pode ser estudada, entre outras formas, pela determinação da sua capacidade fagocítica e pela apresentação antigénica (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

A função das células *Natural Killer* é avaliada pela capacidade dessas células destruírem uma linha celular alvo radiomarcada. As células *Natural Killer* são incubadas com as células alvo (por exemplo, células tumorais marcadas) e o resultado é muitas vezes expresso como “unidades líticas” definidas como o número de células *Natural Killer* necessárias para destruir uma determinada percentagem de células alvo (HERBERT, COHEN, 1993a). Aquelas células não requerem sensibilização prévia (FLEISHER, GRACY, 1995) e a sua citotoxicidade pode ser aumentada através da incubação prévia com determinadas citocinas (FLEISHER, GRACY, 1995; KELLER et al., 2000).

As avaliações funcionais dos linfócitos T realizadas *in vitro* incluem os ensaios proliferativos, o estudo da citotoxicidade e a quantificação de produtos solúveis como as citocinas (FLEISHER, GRACY, 1995). Os estudos proliferativos consistem na avaliação da resposta mitogénica dos linfócitos à estimulação com mitogénios ou com antigénios. Os mitogénios concanavalina A (*Concanavalin* - conA) e a fito-hemaglutinina (*Phytohemagglutinin* - PHA) estimulam preferencialmente a proliferação policlonal de linfócitos T enquanto que o mitogénio *Pokweed* (*Pokweed mitogen* - PWM) tende a estimular a proliferação policlonal de linfócitos B (KELLER et al., 2000).

A estimulação *in vitro*, utilizando antigénios específicos, consiste na incubação das células T memória previamente sensibilizadas com o respectivo antigénio (por exemplo, com o toxóide tetânico) quantificando, seis a sete dias depois, a proliferação dos linfócitos através da incorporação de um nucleosídeo marcado no ácido desoxirribonucleico (ADN) sintetizado de novo (FLEISHER, GRACY, 1995; KELLER et al., 2000).

O estudo da citotoxicidade das células T pode ser realizado pela marcação das células alvo com crómio cinquenta e um, as quais, após incubação com as células T citotóxicas, são destruídas (FLEISHER, GRACY, 1995).

A produção de proteínas, tais como anticorpos sintetizados pelos plasmócitos e citocinas, pode ser medida estimulando células *in vitro*, ou quantificando proteínas no sangue periférico (*in vivo*). Uma vez que a determinação do nível de citocinas *in vivo* é difícil de ser efectuada devido à sua curta semivida, estas são habitualmente determinadas *in vitro* (FLEISHER, GRACY, 1995).

A avaliação funcional das células T *in vivo* realiza-se através de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada. Estes testes avaliam a capacidade das células T para iniciarem uma resposta inflamatória após introdução intradérmica de antígeno e a resposta de células mononucleadas às citocinas libertadas pelas células T (FLEISHER, GRACY, 1995).

A avaliação funcional dos linfócitos B pode efectuar-se *in vitro*, testando a capacidade de diferenciação terminal e secreção de imunoglobulinas a seguir a um estímulo não específico (mitogénio *Pokweed*) ou específico (antígeno) em meio de cultura. O seu estudo *in vivo* engloba a quantificação no sangue das classes e subclasses de imunoglobulinas e da resposta de anticorpos a antígenos específicos, nomeadamente após vacinação (FLEISHER, GRACY, 1995).

As técnicas são variadas e incluem a electroforese, a difusão em duplo gel, a imunodifusão, a nefelometria, os imunoensaios e a *imunoblot (western blot)*. Outros métodos para detectar anticorpos específicos incluem testes de imunofluorescência indirecta e de aglutinação (FLEISHER, GRACY, 1995). A produção elevada de proteínas (anticorpos ou citocinas) pode representar uma resposta imunitária mais robusta a qual se pressupõe conferir uma melhor protecção contra os agentes patogénicos (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

No entanto, parece que existem excepções àquele pressuposto, as quais dizem respeito à síntese aumentada de citocinas pró-inflamatórias (IL₁, IL₆ e TNF_α) e de anticorpos contra vírus latentes (SEGERSTROM, MILLER, 2004). As citocinas pró-inflamatórias estão aumentadas na inflamação sistémica, que parece constituir um factor de risco para diversas doenças, nomeadamente doença cardíaca, diabetes mellitus e osteoporose (PAPANICOLOAOU et al., 1998).

Por outro lado, uma maior produção de anticorpos contra vírus latentes poderá significar um deficiente controlo imunitário relativamente àqueles vírus. Por exemplo, um aumento dos anticorpos do tipo IgG específicos para o Vírus *Epstein-Barr (Epstein-Barr Virus - EBV)* indica uma resposta imunitária celular alterada (SEGERSTROM, MILLER, 2004) que permitiu que o vírus latente se tornasse activo, estimulando a produção de anticorpos (KELLER et al., 2000).

4. Imunogenicidade da vacina contra a gripe

Descrevem-se inicialmente algumas características do vírus da gripe e da imunidade dos indivíduos. A vacina contra a gripe é igualmente abordada, assim como a resposta imunitária a esta vacina.

4.1. Vírus da gripe e imunidade dos indivíduos

Existem três tipos de vírus da gripe, ou vírus *Influenza*, que infectam o homem (A, B e C), mas apenas os tipos A e B podem causar surtos epidémicos (WRIGHT, WEBSTER, 2001). Os vírus *Influenza* AH₁N₁, AH₃N₂ e o vírus *Influenza* tipo B circulam globalmente desde 1977 e, nos últimos anos, também tem circulado o vírus *Influenza* A H₁N₂. Estes vírus estão separados em grupos de acordo com a sua semelhança antigénica (USA. CDC, 2007).

O Quadro nº 6 apresenta a incidência máxima registada em cada “época gripal”, entre 1990 e 2007, indicando também os vírus *Influenza* predominantes.

Quadro nº 6 – Incidência máxima da actividade gripal e vírus *Influenza* predominantes de 1990-1991 a 2007-2008 em Portugal

Época de gripe	Incidência máxima (nº/100.000 habitantes)	Vírus <i>Influenza</i> predominante
1990 - 1991	148	B
1991 - 1992	92	AH ₃
1992 - 1993	118	B
1993 - 1994	169	AH ₃
1994 - 1995	84	B
1995 - 1996	87	AH ₃
1996 - 1997	120	AH ₃
1997 - 1998	42	AH ₃
1998 - 1999	253	AH ₃
1999 - 2000	157	AH ₃
2000 - 2001	75	B
2001 - 2002	239	AH ₃
2002 - 2003	76	B
2003 - 2004	167	AH ₃
2004 - 2005	210	AH ₃
2005 - 2006	37	B/AH ₁
2006 - 2007	122	AH ₃
2007 - 2008	61	B/AH ₁

*ANDRADE (2008)

O vírus da gripe possui antígenos internos e antígenos de superfície. As proteínas M₁ e NP constituem os antígenos internos e são proteínas específicas dos tipos de *Influenza* A, B, ou C (HUNT, 2006). Os antígenos de superfície (hemaglutinina e neuraminidase) têm uma maior variabilidade e são específicos do subtipo e da estirpe antígenica (HUNT, 2006). Apenas o *Influenza* A tem diferentes subtipos. O *Influenza* B está apresenta duas linhagens distintas, mas não está classificado em subtipos (USA. CDC, 2007).

O vírus *Influenza* é um vírus cujo genoma é constituído por oito moléculas de ácido ribonucleico (ARN) pelo que, durante a replicação, tem uma tendência relativamente elevada de erro. Este facto origina muitas mutações de ponto (derivações antigénicas), surgindo novas estirpes virais que não têm os epítomos de hemaglutinina ou de neuraminidase que induziram a imunidade protectora primária (PARHAM, 2001). O vírus *Influenza* tipo B sofre derivações antigénicas mais lentamente que o *Influenza* tipo A (USA. CDC, 2007).

Quando surge uma estirpe de vírus recombinante que possui uma parte do seu genoma de ARN derivado de um vírus *Influenza* que infecta habitualmente as aves e parte derivado de um vírus *Influenza* que infecta o homem, este novo vírus possui uma estrutura distinta dos seus predecessores e a hemaglutinina e/ou neuraminidase são antigenicamente muito diferentes daquelas para as quais os indivíduos possuem imunidade protectora. Surge então um novo subtipo de *Influenza* A por desvio antigénico, capaz de infectar quase todos os indivíduos, ocorrendo aproximadamente em cada dez a cinquenta anos. (WRIGHT, WEBSTER, 2001).

A imunidade protectora é determinada pela estirpe do vírus com o qual o indivíduo contactou pela primeira vez, que origina células T efectoras a partir de células T nativas estimuladas pelo antígeno e anticorpos sintetizados pelas células B (PARHAM, 2001).

A resposta imunitária adaptativa secundária a um agente patogénico como o vírus *Influenza* implica a reactivação de clones de células T e B, que foram estimuladas e activadas durante a resposta primária, mas não ocorre activação de linfócitos virgens (PARHAM, 2001). Deste modo, a estratégia do organismo na resposta secundária parece consistir na utilização de células B, rapidamente mobilizáveis. De acordo com Parham,

durante um estímulo antigénico subsequente, somente os epítomos comuns à estirpe implicada na resposta primária estimulam a produção de anticorpos. Deste modo, o vírus *Influenza* vai escapando ao sistema imunitário, enquanto este está impedido de responder às novas mutações do vírus. Somente após contacto com uma estirpe de *Influenza* com todos os epítomos diferentes da inicial é que vão ser estimulados novos linfócitos virgens (PARHAM, 2001).

Verifica-se assim que a exposição a estirpes específicas do vírus *Influenza* difere na população, em grande parte influenciada pela idade e pela história de vacinações anteriores, conferindo graus de imunidade distintos a determinada estirpe circulante.

Os anticorpos contra um tipo ou um subtipo de vírus *Influenza* não conferem protecção (ou conferem apenas protecção limitada) contra outro tipo ou subtipo do vírus. Mesmo dentro do mesmo tipo ou subtipo, aqueles anticorpos podem não conferir imunidade para uma determinada estirpe resultante de uma derivação antigénica (COUCH, KASEL, 1983).

4.2. Vacinas contra a gripe

A intervenção da Medicina sobre o sistema imunitário inclui fundamentalmente a vacinação e as intervenções no transplante, no cancro e na alergia. No que diz respeito à vacinação, o sistema imunitário adaptativo é manipulado de modo específico para determinado antigénio, a fim de estimular a imunidade protectora e prevenir a infecção.

Em 1948, Salk e colaboradores publicaram os resultados da utilização em humanos de uma vacina de vírus inactivado crescido em ovo, a qual apresentava reactividade elevada devido à presença de quantidades elevadas de proteínas de ovo e também de endotoxinas (BEYER, PALACHE, OSTERHAUS, 1998). Posteriormente, a diminuição da reactividade da vacina foi conseguida através da ultracentrifugação, a qual permitiu reduzir a quantidade de impurezas não víricas. A utilização de detergentes e de solventes orgânicos permitiu a produção de vacinas com o vírus fraccionado ou *split*.

Mais recentemente surgiram as vacinas subunitárias que contêm apenas as proteínas de superfície do vírus, as quais são separadas das proteínas internas através da utilização de brometo de acetiltrimetilamónio, de *Triton*^R *N*₁₀₁ ou de desoxicolato de amónio (BEYER, PALACHE, OSTERHAUS, 1998).

Nos últimos anos, foram desenvolvidas vacinas de vírus vivo atenuado, de que é exemplo a vacina produzida a partir das estirpes A/Ann Arbor/6/60 e B/Ann Arbor/1/66 pela repetição da passagem em ovos de galinha, com temperaturas progressivamente menores. As variantes finais adaptadas ao frio (através de mutações nos genes virais que codificam as partículas internas do vírus) apenas se replicam na membrana mucosa do aparelho respiratório superior quando as temperaturas não excedem os 32-33°. Por arranjo genético, os dois genes que codificam as proteínas hemaglutinina e neuraminidase foram substituídos pelos genes que codificam as proteínas externas das estirpes dos vírus *Influenza* indicadas pela Organização Mundial de Saúde para o ano em questão (BEYER, 2002). Esta vacina, administrada por via intranasal, não está disponível no nosso país.

A vacinação contra a gripe é o método mais efectivo para prevenir a infecção sazonal pelo vírus *Influenza* e as suas potenciais complicações (USA. CDC, 2007). Ela está preferencialmente recomendada em alguns grupos de indivíduos, entre os quais se encontram os profissionais de saúde e, devido às mutações frequentes do vírus *Influenza*, deverá ser efectuada anualmente (USA. CDC, 2006; USA. CDC, 2007; PORTUGAL. DGS, 2007).

Em Portugal utiliza-se a vacina contra a gripe trivalente, inactivada, composta pelos subtipos de vírus *Influenza* AH₁N₁ e AH₃N₂ e pelo tipo *Influenza* B, de vírus fraccionado ou então a vacina subunitária. Cada ano, uma ou mais estirpes antigénicas componentes da vacina são substituídas com base na vigilância epidemiológica para as estirpes que se prevê que irão circular no Inverno seguinte.

As estirpes componentes das vacinas contra a gripe para o hemisfério Norte de 2003 a 2007 apresentam-se no Quadro nº 7. Verifica-se que apenas a estirpe AH₁N₁ foi alterada na composição da vacina contra a gripe de 2007, comparativamente à composição da vacina de 2006. Pelo contrário, em relação à composição das vacinas de 2005, de 2004 e

de 2003, todas as estirpes componentes da vacina de 2007 foram diferentes (USA. CDC, 2007).

Quadro nº 7 - Composição das vacinas contra a gripe de 2003 a 2007 no Hemisfério Norte

Ano	Estirpe AH ₁ N ₁	Estirpe AH ₃ N ₂	Estirpe B
2007	A/Solomon Islands/3/2006	A/Wisconsin/67/2005	B/Malaysia/2506/2004
2006	A/New Caledonia/20/99	A/Wisconsin/67/2005	B/Malaysia/2506/2004
2005	A/New Caledonia/20/99	A/California/7/2004	B/Jiangsu/10/2003
2004	A/New Caledonia/20/99	A/Fujian/411/2002	B/Shanghai/361/2002
2003	A/New Caledonia/20/99	A/Panama	B/Hong Kong/330/2001

Os vários tipos de vacinas podem relacionar-se com diferentes imunogenicidades e reactividades. Uma meta-análise, que incluiu dezoito estudos aleatorizados em aproximadamente cinco mil vacinados de todas as idades, comparou as reactividades e imunogenicidades de uma vacina de vírus vivo atenuado e de uma vacina subunitária (BEYER, 2002). Ambas as vacinas se revelaram associadas a uma reduzida frequência de reacções adversas sistémicas. Enquanto que a vacina de vírus vivo atenuado induziu a produção de níveis séricos mais reduzidos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina, a mesma vacina foi responsável por níveis locais de IgA mais elevados. Apesar de, predominantemente, estimularem compartimentos distintos do organismo, ambas as vacinas foram eficazes na prevenção da doença, avaliada laboratorialmente através da inibição do crescimento do vírus *Influenza* em cultura (BEYER, 2002).

Alguns estudos detectaram maior imunogenicidade de vacinas de vírus inteiro inactivado comparativamente às de vírus fraccionado (BARRY et al., 1976), enquanto que outros estudos não encontraram essa diferença (CATE et al., 1983).

Uma meta-análise, realizada por Beyer e colaboradores (BEYER, PALACHE, OSTERHAUS, 1998), avaliou as diferenças de imunogenicidade e reactividade dos três tipos de vacina inactivada contra a gripe (de vírus inteiro, de vírus fraccionado (*split*) e subunitária). Relativamente à imunogenicidade, não foram encontradas diferenças na taxa de protecção após a vacina subunitária, fraccionada ou de vírus inteiro para o subtipo AH₃N₂ (o qual circula em humanos desde 1968) e para o tipo B, em todos os grupos etários. Também não foram encontradas diferenças relativamente ao subtipo AH₁N₁ em indivíduos nascidos antes de 1957.

Uma vez que o subtipo AH₁N₁ não circulou na população humana entre 1957 e 1977 (KENDAL et al., 1978) e os estudos incluídos na meta-análise tinham sido realizados entre 1978 e 1980, ou seja, pouco depois do reaparecimento do AH₁N₁ na população humana, é provável que os vacinados nascidos em 1957 ou posteriormente não tivessem tido infecção primária relativamente ao AH₁N₁. Neste grupo, verificou-se uma menor imunogenicidade quando foram utilizadas vacinas subunitárias relativamente às vacinas de vírus inteiro (BEYER, PALACHE, OSTERHAUS, 1998), enquanto que outros estudos não detectaram esta diferença (PALACHE, 1992). De qualquer forma, em estudos que pretendam avaliar de alguma forma a imunogenicidade da vacina, será aconselhável a utilização do mesmo tipo de vacina em todos os indivíduos.

4.3. Resposta de anticorpos à vacina contra a gripe

Para que ocorra infecção pelo vírus *Influenza* é necessário que, numa etapa inicial, o vírus se ligue a oligossacáridos das glicoproteínas de superfície das células epiteliais do aparelho respiratório. Essa ligação faz-se através de uma proteína do invólucro externo do vírus, a hemaglutinina, a qual está envolvida naquela ligação e também na fusão membranar do endossoma na célula infectada. A designação desta proteína do vírus deve-se à sua capacidade para aglutinar os glóbulos vermelhos (ou hemácias) através da ligação a oligossacáridos existentes na superfície daquelas células (PARHAM, 2001).

Após vacinação, são sintetizados anticorpos neutralizantes dos antígenos de superfície, que se fixam à hemaglutinina do vírus e impedem assim a sua fixação às células do aparelho respiratório humano (anticorpos dirigidos à hemaglutinina). O principal efeito protector da vacina contra a gripe parece estar associado aos anticorpos dirigidos à hemaglutinina, pelo que estes poderão ser usados como marcadores dessa mesma protecção (HUNT, 2006).

Os anticorpos dirigidos à neuraminidase têm também algum efeito protector atrasando a disseminação dos vírus, uma vez que a neuraminidase digere o ácido siálico que a maioria das células possui na sua superfície, facilitando a difusão dos novos vírus quando estes abandonam a célula infectada (HUNT, 2006).

O aumento do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina, induzido pela vacina, diminui o risco de doença causada por estirpes que são antigenicamente semelhantes às estirpes do mesmo tipo ou subtipo incluído naquela (HIROTA et al., 1997). A maioria dos adultos saudáveis atinge títulos elevados de anticorpos depois da vacinação (GOODWIN, VIBOUD, SIMONSEN, 2006; LIDIA, SKWARCZYNSKI, MACHAKA, 2004) e, estudos realizados em adultos com menos de sessenta e cinco anos, determinaram que a vacina contra a gripe preveniu em setenta a noventa por cento dos casos a ocorrência de doença por vírus *Influenza* (BRIDGES et al., 2000; WILDE, McMILLAN, SERWINT, 1999).

Apesar de os anticorpos constituírem a maior defesa contra a gripe, neutralizando o vírus, a resposta mediada por células também parece ter algum papel na protecção de indivíduos vacinados (MURASKO et al., 2002). Gravenstein e colaboradores verificaram que, em quatrocentos idosos, setenta e dois desenvolveram infecção pelo *Influenza* confirmada laboratorialmente, dos quais sessenta por cento tinham níveis de anticorpos após imunização iguais ou superiores a quarenta (GRAVENSTEIN et al., 1994). Murasko e colaboradores sugerem que, em adultos mais jovens, a resposta celular acompanha a resposta de anticorpos, enquanto que nos mais idosos as respostas de anticorpos poderão não reflectir o nível da resposta de células T, por alguma desregulação do sistema imunitário associada à idade (MURASKO et al., 2002).

Os títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina a partir dos quais cinquenta por cento dos vacinados parecem estar protegidos poderá variar entre quinze Unidades Hemaglutinantes (UH) e sessenta e cinco UH para os subtipos AH₁N₁, AH₃N₂ e para o tipo B (DE-JONG et al., 2003). Por convenção, tem sido classificado como protector um título de quarenta UH (BEYER et al., 2004). Neste trabalho, a referência à titulação dos anticorpos dirigidos à hemaglutinina passará a ser efectuada omitindo-se a unidade UH.

Apesar de o nível de anticorpos considerado como protector na maioria dos estudos ser igual ou superior a quarenta, a concentração do antigénio do teste de inibição da hemaglutinação e o tratamento prévio com éter do teste de antigénio *Influenza* B parecem influenciar o título de anticorpos e o limite considerado como protector (BEYER et al., 1996).

Ao longo do tempo, os diversos estudos têm utilizado diferentes parâmetros serológicos para determinar a resposta de anticorpos à vacina contra a gripe, o que poderá reflectir alguma incerteza nos seus significados imunológico e clínico. De acordo com Beyer e colaboradores, foi a partir da publicação relativa às orientações emitidas pelo *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), em 1992, que os estudos (especialmente os estudos europeus) passaram a avaliar a resposta imunitária após vacinação de uma forma mais homogénea (BEYER et al., 2004).

Assim, actualmente aquela resposta é avaliada através da determinação do título de anticorpos Ig G por inibição da reacção de hemaglutinação, de acordo com os seguintes parâmetros: (1) taxa de resposta ou seroconversão que corresponde à percentagem de indivíduos com um aumento de quatro vezes o título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina; (2) taxa de seroprotecção relacionada com a percentagem de indivíduos com anticorpos dirigidos à hemaglutinina igual ou superior a quarenta e (3) média do aumento de vezes do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina antes e depois da vacinação (BEYER et al., 2004).

Um estudo realizado em 184 adultos, com idades compreendidas entre os vinte e os sessenta e quatro anos, encontrou médias geométricas dos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina prévios à vacinação de 10,3 para a estirpe AH₁N₁ e de 6,8 para as estirpes AH₃N₂ e B, assistindo-se a um aumento para 55,3 (AH₁N₁), 65,7 (AH₃N₂) e 61,7 (B), um mês após vacinação (LIDIA, SKWARCZYNSKI, MACHAKA, 2004).

Nesse mesmo estudo, a percentagem de indivíduos com um título de anticorpos igual ou superior a quarenta antes da vacinação foi de 24,5% (AH₁N₁), 15,8% (AH₃N₂) e 21,7% (B), enquanto que após vacinação essas percentagens passaram a ser, respectivamente, 78,4%, 90,8% e 84,2 %. Por sua vez, a taxa de resposta ou seroconversão foi de 50,5% (AH₁N₁), 71,2% (AH₃N₂) e 63,6% (B) e o aumento dos títulos foi de 9,7 (AH₃N₂), 9,1 (B) e 5,4 vezes (AH₁N₁) (LIDIA, SKWARCZYNSKI, MACHAKA, 2004).

Goodwin e colaboradores efectuaram a revisão de trinta e um estudos que avaliaram a resposta à vacina contra a gripe. A percentagem de indivíduos com anticorpos iguais ou superiores a quarenta previamente à vacinação foi de 28%, 31% e 25%, respectivamente, para o *Influenza* AH₁N₁, AH₃N₂ e para o *Influenza* B. Após vacinação, 60% (AH₁N₁),

62% (AH₃N₂) e 58% (B) de novecentos e treze indivíduos apresentaram seroconversão, enquanto que percentagens mais elevadas foram obtidas relativamente à seroprotecção (83%, 84% e 78%, respectivamente). Os títulos das médias geométricas de anticorpos específicos foram de 140, 162 e 234 (GOODWIN, VIBOUD, SIMONSEN, 2006).

Os títulos de anticorpos detectados no sangue periférico dependem da data em que é efectuada a sua pesquisa relativamente à administração da vacina (LOVEREN et al., 2001). A maioria dos adultos não idosos têm anticorpos protectores contra o vírus *Influenza* duas semanas após a vacinação (BROKSTAD et al., 1995), sendo que uma grande parte apresentam já um título protector no final de uma semana após a vacinação (BROKSTAD et al., 1995; KUNZEL et al., 1996). Em indivíduos com idade superior a sessenta e cinco anos, os títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina foram significativamente inferiores ao fim de uma semana comparativamente aos títulos avaliados duas semanas após vacinação (GROSS, 1996).

Alguns investigadores utilizaram um intervalo de seis semanas para determinar o pico sérico máximo de anticorpos em indivíduos com idade superior a sessenta e cinco anos (GRAVENSTEIN et al., 1990) enquanto outros investigadores avaliaram esse pico máximo às quatro semanas (BRANDRISS et al., 1981; GROSS, 1988). No entanto, em diversos estudos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina (média geométrica do título e percentagem de indivíduos com seroprotecção) naqueles dois pontos (GROSS et al., 1996; RASTOGI et al., 1995).

Brokstad e colaboradores (BROKSTAD et al., 1995) estudaram a cinética das respostas imunitárias, local e sistémica, à vacina contra a gripe com vírus inactivado, em dezanove indivíduos jovens e saudáveis (idades compreendidas entre 16 e 39 anos). As células secretoras de anticorpos específicos circulantes produziram predominantemente IgG, enquanto que as células secretoras de anticorpos específicos nas amígdalas produziram essencialmente IgA, detectável nos fluidos orais.

O aparecimento daquelas células no sangue periférico e a nível local foi detectado dois dias após a vacinação, atingindo um pico máximo aos oito a nove dias, com redução do número ao fim de duas a três semanas. Por sua vez, o título de anticorpos aumentou ao

fim de oito a nove dias e, às seis semanas, manteve-se elevado no soro apesar de, a nível local, ter diminuído (BROKSTAD et al., 1995).

No estudo de Brokstad e colaboradores também foram detectadas, após vacinação contra a gripe, células secretoras de anticorpos IgM no sangue periférico que apareceram posteriormente às células secretoras de anticorpos IgG e IgA, pelo que as primeiras poderiam eventualmente corresponder a uma resposta primária a novos determinantes na superfície das glicoproteínas de alguma das estirpes presentes na vacina (BROKSTAD et al., 1995).

O título de anticorpos em alguns indivíduos pode diminuir para níveis considerados não protectores ao longo do tempo, mesmo quando a vacina contém um ou mais antigénios administrados em anos anteriores (CATE et al., 1983; GARDNER et al., 2001), apesar de cerca de setenta por cento dos vacinados manterem níveis protectores de anticorpos duzentos e oitenta dias depois da vacina (KUNZEL, 1996).

Cate e colaboradores detectaram uma diminuição de duas vezes do título de anticorpos seis meses após a administração da vacina, em adultos jovens (20-23 anos) e adultos mais velhos (45 – 88 anos), nos quais se tinha verificado resposta à vacinação (aumento de quatro ou mais vezes o título de anticorpos basais dirigidos à hemaglutinina) (CATE et al., 1983). Essa diminuição verificava-se relativamente aos anticorpos para os antigénios A/Texas/77 (AH₃N₂) e B/Hong Kong/72 sendo ainda mais acentuada em relação ao A/URSS/77 (AH₁N₁) nos jovens adultos (CATE et al., 1983). Por sua vez, De-Roux e colaboradores observaram que vinte e quatro semanas após vacinação de 162 indivíduos com idades compreendidas entre sessenta e oitenta e nove anos e que sofriam de doença pulmonar obstrutiva crónica, a média geométrica dos títulos de anticorpos dirigidos às hemaglutininas das estirpes AH₁N₁ e AH₃N₂ regressava aos títulos encontrados antes da vacinação. No entanto, e em relação aos anticorpos dirigidos à hemaglutinina B, os títulos mantinham-se elevados ao fim das vinte e quatro semanas (DE-ROUX et al., 2006), sugerindo diferentes imunogenicidades das estirpes componentes da vacina em populações com características distintas.

Ao contrário de algumas vacinas, a vacina contra a gripe é habitualmente administrada a pessoas com uma história complexa e distinta de exposição anterior aos antigénios do

vírus *Influenza*, relacionada com infecções por diferentes estirpes (primária ou posteriores) ou com vacinações anteriores. Esta heterogeneidade da população pode dificultar a interpretação dos resultados da resposta de anticorpos, sobretudo quando não se tem em consideração o seu nível antes da vacinação.

Tem sido observado em diversos estudos que os títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina antes da vacinação são mais elevados nos indivíduos com história de vacinações anteriores, quando comparados com os indivíduos que nunca foram vacinados (BEYER et al., 1996; KUNZEL et al., 1996; McELIHANEY et al., 1993; PETERS, MEIKLEJOHN, JAHNIGEN, 1988).

Relativamente aos títulos após vacinação, Beyer e colaboradores efectuaram uma análise de três estudos prospectivos e verificaram que o título de anticorpos poderia ser igual, maior, ou menor entre os grupos anteriormente vacinados e vacinados pela primeira vez (BEYER et al., 1996).

A nível individual, os títulos após vacinação parecem depender do título obtido antes da administração da vacina (BEYER et al., 1996; PYHALA et al., 1994) e relacionam-se inversamente com a história de vacinação prévia (BEYER et al., 1996; PETERS et al., 1988; PYHALA et al., 1994). Para um determinado título de anticorpos pré-vacinal, o título esperado após vacinação para indivíduos anteriormente vacinados é menor quando aqueles são comparados aos indivíduos não vacinados, tendo sido sugerido que os anticorpos induzidos pela infecção natural ou pela vacinação possam diferir na composição das subclasses de IgG e de IgA ou na sua relação com especificidades de estirpes que não são diferenciadas pelo teste de inibição da hemaglutinação (BEYER et al., 1996). Pereira observou respostas superiores relativamente ao AH₁N₁, que explicou através da hipótese de adultos jovens terem sido primariamente infectados com estirpes do subtipo AH₁N₁ (PEREIRA, 1979).

Um estudo retrospectivo realizado em noventa e dois adultos saudáveis, com idade igual ou superior a sessenta e cinco anos, analisou o título de anticorpos antes e depois da vacinação com uma vacina trivalente inactivada que incluiu, em quatro anos, a estirpe *Influenza A/Texas*. Verificou-se que o título de anticorpos para o A/Texas em cada ano aumentou significativamente após cada vacinação anual e ainda que títulos após

vacinação iguais ou superiores a quarenta no primeiro ano após vacinação (que ocorreram em cinquenta por cento dos indivíduos), prediziam títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe *Influenza A/Texas* iguais ou superiores a quarenta nos anos subsequentes (GARDNER et al., 2001).

Quando os mesmos autores dividiram em dois grupos os indivíduos que apresentaram ou não títulos iguais ou superiores a quarenta, após o primeiro ano de imunização com a estirpe A/Texas, verificaram que uma percentagem idêntica dos dois grupos teve dificuldade em produzir um aumento de quatro vezes os títulos de anticorpos prévios à vacinação, sugerindo que a capacidade de produzir um aumento de anticorpos de pelo menos quatro vezes não era significativamente afectada pelos títulos de anticorpos iguais ou superiores a quarenta no primeiro ano (GARDNER et al., 2001).

Embora autores como Uhr e Baumann sugiram que a administração passiva de anticorpos dirigidos a um determinado antigénio possa limitar a produção de anticorpos após vacinação com esse antigénio (UHR, BAUMANN, 1961), outros autores referem que os anticorpos circulantes apenas parecem prevenir a formação de anticorpos em fases precoces da vida (SUNDERMANN citado por LOVEREN et al., 2001).

Um aspecto interessante do estudo efectuado por Gardner e colaboradores refere-se à influência das condições laboratoriais na titulação dos anticorpos dirigidos à hemaglutinina. Este estudo determinou os títulos de anticorpos antes e após cada vacinação, separadamente, em cada ano, e também no final dos quatro anos, tendo verificado que os títulos de anticorpos diferiam quando as determinações foram efectuadas anualmente ou em conjunto no final do estudo. Estes resultados indicam que condições laboratoriais distintas podem influenciar os resultados dos títulos de anticorpos (GARDNER et al., 2001).

Uma meta-análise que incluiu cinquenta e três estudos, os quais compararam a taxa de protecção entre vacinados pela primeira vez e indivíduos com várias vacinações contra a gripe em anos anteriores, não encontrou diferenças significativas nos dois grupos. Contudo, foi verificada alguma heterogeneidade entre os estudos, nomeadamente a nível metodológico (BEYER et al., 1999).

De acordo com Beyer e colaboradores (BEYER et al., 2004), numa população de seronegativos (título de anticorpos séricos inferior a dez) antes da vacinação, a média geométrica dos títulos de anticorpos após vacinação é um parâmetro imunológico que expressa adequadamente a resposta de anticorpos, sendo a taxa de protecção um parâmetro útil a nível de saúde pública.

Contudo, numa população parcialmente seropositiva antes da vacinação (devido à exposição prévia a antígenos *Influenza*), aqueles parâmetros poderão sobrevalorizar a resposta de anticorpos, caso não se tenha em consideração o estado prévio à vacinação. Assim, estes autores propõem a correcção da média geométrica dos títulos de anticorpos e da taxa de protecção, através de métodos matemáticos de regressão linear para “restabelecer uma população seronegativa” (BEYER et al., 2004).

A exclusão de indivíduos seropositivos de modo a controlar os anticorpos antes da vacinação está associada a perda de informação, enquanto que parâmetros como o aumento do título de anticorpos (em número de vezes) ou a taxa de resposta ou seroconversão (percentagem de indivíduos que apresentou um aumento igual ou superior a quatro vezes) poderão apenas controlar parcialmente a diferença entre a resposta dos seronegativos e dos seropositivos à vacinação.

De qualquer modo, o título de anticorpos séricos presente antes da vacinação e o histórico vacinal dos indivíduos podem interferir com os resultados dos títulos de anticorpos após vacinação (BEYER et al., 1996), pelo que estas variáveis deverão ser valorizadas na respectiva interpretação dos resultados.

O indicador da resposta imunitária a um antígeno é representado pelo aumento do título de anticorpos de pelo menos quatro vezes após vacinação, comparativamente ao título encontrado antes daquela. Em avaliações efectuadas em anos consecutivos, Murasko e colaboradores encontraram o referido aumento em aproximadamente sessenta por cento dos adultos mais jovens (idades compreendidas entre 22 e 39 anos) e em trinta por cento dos mais idosos (idades compreendidas entre 67 e 95 anos). Estas percentagens eram reduzidas para aproximadamente metade nas vacinações subsequentes com o mesmo antígeno (30 a 50% nos mais jovens e 10 a 15% nos mais idosos) (MURASKO et al., 2002).

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo de Gardner e colaboradores efectuado apenas com indivíduos com idade igual ou superior a sessenta e cinco anos, em que se observou um aumento do título de anticorpos de quatro vezes para qualquer dos componentes da vacina no primeiro ano, em trinta por cento dos indivíduos; essa percentagem diminuiu para dez por cento nos três anos seguintes, relativamente ao componente da vacina que se repetiu, sem detrimento progressivo daquela percentagem (GARDNER et al., 2001).

Também Kunzel e colaboradores, ao determinarem os títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina em adultos, constataram que um grupo de indivíduos previamente vacinado em pelo menos um dos três anos anteriores ao estudo, apresentou uma taxa de resposta (seroconversão) à vacina, inferior à do grupo vacinado pela primeira vez. Contudo, o título de anticorpos séricos, após vacinação, não foi significativamente diferente nos dois grupos (aos 7, 14, 21, 140 e 280 dias após a vacinação), tendo sido até inferior nos indivíduos vacinados pela primeira vez (KUNZEL et al., 1996).

Beyer e colaboradores sugerem que a menor taxa de seroconversão para determinado antígeno que tem sido observada entre vacinados relativamente aos não vacinados possa ser devida a um artefacto matemático, uma vez que os indivíduos com vacinações anteriores apresentam, de um modo geral, títulos de anticorpos mais elevados antes da vacinação (BEYER et al., 1996). Também é possível que a vacinação esteja associada a um determinado título de anticorpos que não possa ser excedido por vacinações sucessivas.

5. Factores com potencial influência na resposta à vacinação

De acordo com o referido no ponto 4.3., na interpretação da resposta imunitária à vacinação, nomeadamente em relação à vacinação contra a gripe, parece ser importante ter em consideração os títulos de anticorpos pré-vacinais dirigidos para cada componente da vacina e a história vacinal anterior do indivíduo. A primoinfecção dos indivíduos com diferentes subtipos de *Influenza A* não consegue ser controlada, apesar de influenciar a resposta imunitária à vacinação muitos anos depois da sua ocorrência

(PARHAM, 2001). Aquela ocorre frequentemente entre os cinco e os quinze anos de idade e provoca uma potente memória imunológica para o subtipo a que a estirpe infectante pertence (BEYER et al., 1989).

A resposta de anticorpos à vacinação também parece ser influenciada por um conjunto de outros factores, endógenos e exógenos. Os primeiros incluem determinadas características genéticas e demográficas, designadamente o sexo e a idade, enquanto que os agentes exógenos dizem respeito, por exemplo, a aspectos nutricionais, à exposição a substâncias químicas e radiações ionizantes, à ocorrência de determinadas doenças infecciosas e ao *stress* (LOVEREN et al., 2001).

Poland e colaboradores referem que a resposta à vacinação em determinados grupos étnicos é superior a outros grupos, sugerindo que factores ambientais ou genéticos possam influenciar o título de anticorpos após vacinação (POLAND et al., 1995).

Diversos antígenos HLA (*Human Leucocytes Antigen*), codificados por genes MHC (*Major Histocompatibility Complex*), estão envolvidos na resposta à vacinação contra o sarampo (POLAND et al., 1998) e contra a hepatite B (DESOMBERE, WILLEMS, LEROUX-ROULS, 1998). Relativamente ao sarampo, polimorfismos do gene *TAP2* também poderão influenciar a resposta mediada por anticorpos à vacinação (HAYNEY et al., 1997).

A idade constitui um factor determinante para a resposta imunitária. Nas crianças, a maturação do sistema imunológico continua depois do nascimento. Nos adultos, a diminuição da função imunitária com a idade progride de uma forma lenta, apresentando diferenças individuais importantes. Essas diferenças podem estar relacionadas com factores genéticos mas também com influências ambientais diversas (LOVEREN et al., 2001).

Os níveis de IgG, de IgM e de IgA, o número de gamapatas monoclonais benignas, os auto-anticorpos e o número de neutrófilos tendem a aumentar com a idade, enquanto que o número de linfócitos e a sua actividade proliferativa diminuem. O número de monócitos, basófilos e eosinófilos não se altera, mas a função dos monócitos aumenta nos indivíduos mais velhos (LOVEREN et al., 2001).

A alteração da imunidade celular manifesta-se pela diminuição das células T nativas e pelo aumento das células T memória. As células TH₁ estão diminuídas, pelo que também está diminuída a produção de IL₂, os receptores de elevada afinidade para a IL₂ e a resposta proliferativa das células T a novos antigénios. Com a idade, poderá também verificar-se aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL₁₂, que também pode inibir a resposta TH₂ (HAWKLEY, CACIOPPO, 2004). Contudo, também é possível que ocorra aumento da produção e secreção de IL₁₀ pelo aumento das células memória das respostas TH₂, a qual pode inibir a produção e libertação de IL₁₂ e IFN γ , suprimindo a resposta inflamatória celular (CASTLE, 2000).

Nos indivíduos mais idosos, a produção de citocinas IL₄ e IL₁₀ é maior que nos adultos mais jovens, enquanto que a produção de IFN γ (citocina libertada pelas células TH₁) é inferior, sugerindo uma alteração de um perfil de secreção de citocinas TH₁ para TH₂, relacionada com a idade (RINK, CAKMAN, KIRCHNER, 1998). Também o *stress* parece influenciar o perfil de secreção de citocinas na mesma direcção (SEGERSTROM, MILLER, 2004). O número de células *Natural Killer* não parece sofrer alterações significativas com a idade, mas a sua actividade parece estar diminuída (CASTLE, 2000), tal como a função das células T memória (MILLER, 1996).

A resposta humoral também diminui com a idade. As células B apresentam uma redução da activação e da proliferação e a produção de anticorpos está diminuída (CASTLE, 2000), provavelmente devido à diminuição das células CD₄ (MILLER, 1996). Saurwein-Teissl e colaboradores constataram que os idosos que apresentavam menor resposta à vacina contra a gripe apresentavam uma relação CD₄ / CD₈ menor que os idosos que tinham melhor resposta àquela vacina (SAURWEIN-TEISSEL et al., 2002).

Uma vez que estão demonstradas alterações do sistema imunitário relacionadas com a idade, é esperado que os indivíduos mais velhos apresentem respostas inferiores à vacinação. Assim, a eficácia da vacina contra a gripe é de setenta a noventa por cento em adultos jovens, sendo inferior nos mais velhos. Esta menor eficácia tem sido principalmente atribuída a menores taxas de respostas protectoras de anticorpos contra as estirpes constituintes da vacina (GARDNER, 2001; GRAVENSTEIN et al. 1994).

De facto, a idade parece influenciar a resposta imunitária à vacinação, apesar desta influência ser mais evidente em grupos extremos, tal como sugerem estudos como o de Murasko e colaboradores (MURASKO et al., 2002) e de Goodwin e colaboradores relativamente à vacinação contra a gripe (GOODWIN, VIBOUD, SIMONSEN, 2006).

Aqueles autores compararam a resposta de anticorpos à vacinação contra a gripe em adultos com grupos etários muito diferentes, incluindo adultos muito idosos. Assim, os adultos que pertenciam ao grupo etário mais avançado (entre os 59 e os 104 anos) apresentaram anticorpos após vacinação significativamente inferiores aos dos adultos mais novos (entre os 17 e os 59 anos), apesar de uma maior proporção no grupo etário mais avançado (não significativa em termos estatísticos) possuírem protecção serológica antes da vacinação (GOODWIN, VIBOUD, SIMONSEN, 2006).

Cate e colaboradores também encontraram, em indivíduos com títulos prévios à vacinação inferiores a vinte, taxas de seroconversão para o A/Texas/77 (AH₃N₂) e para o B/Hong Kong/72 mais elevadas em jovens (entre os 20 e os 23 anos, média de idades de 23 anos) do que em adultos mais velhos (45 a 88 anos, média de idades de 66 anos) (CATE et al., 1983).

Todavia, em idades menos extremas não se têm verificado estas diferenças. Lidia e colaboradores compararam a resposta de anticorpos à vacina contra a gripe em dois grupos de indivíduos com idades distintas mas inferiores a cinquenta e sete anos (um grupo com idades compreendidas entre os 20 e os 45 anos e outro com idades compreendidas entre os 46 e os 56 anos). Estes autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os títulos de anticorpos após vacinação dos dois grupos (LIDIA, SKWARCZYNSKI, MACHAKA, 2004).

Numa revisão efectuada por Beyer e colaboradores, foi encontrada uma associação, com significado a nível estatístico, entre a idade avançada e a menor resposta de anticorpos após a vacina contra a gripe em dez dos trinta estudos analisados, enquanto que nove estudos sugeriram essa tendência, mas sem diferença estatisticamente significativa. Em quatro estudos, os resultados contrariaram aquela tendência, o que eventualmente podia estar relacionado com erros a nível metodológico, como o controlo deficiente do estado de saúde e de diferenças em exposições anteriores aos antígenos (BEYER et al., 1989).

Também após administração de outras vacinas, como por exemplo da vacina antipneumocócica, os idosos apresentaram uma menor resposta à vacinação (SHELLY et al., 1997, citado por LOVEREN et al., 2001).

A exposição a substâncias químicas também pode influenciar o título de anticorpos após vacinação. Um ano após cessação do tratamento com citostáticos de crianças com leucemia aguda, os títulos de anticorpos relativos à vacina antitetânica, à vacina antidiftérica e à vacina antipoliomielítica foram inferiores comparativamente com os títulos obtidos em crianças saudáveis (VAN DER DOES-VAN DEN BERG et al., 1981). Também após transplante de órgãos e de medula óssea, a utilização de imunossupressores relacionou-se com uma resposta reduzida à vacinação durante um longo período (BALLONI et al., 1999).

Gross e colaboradores efectuaram a revisão de doze estudos relativos aos efeitos da quimioterapia na resposta serológica de anticorpos à vacina contra a gripe e encontraram títulos de anticorpos inferiores no grupo em tratamento, comparativamente ao grupo controlo, em oito desses estudos (GROSS, GOULD, BROWN, 1985). Nos restantes quatro estudos, detectaram um elevado erro tipo II pelo que, provavelmente, aqueles resultados foram devidos a uma falta de sensibilidade e não a uma ausência de diferenças entre grupos.

Medicamentos, como os glicocorticóides de síntese, podem ter consequências endócrinas ou imunológicas (KIECOLT-GLASER, 1988). Contudo, um estudo realizado em 162 indivíduos (idades compreendidas entre 60 e 89 anos), com doença pulmonar obstrutiva crónica, não encontrou diferenças estatisticamente significativas na resposta à vacina contra a gripe avaliada pelas taxas de seroconversão e de seroprotecção em doentes que estavam medicados com doses de prednisolona superiores a dez miligramas por dia (n=33), corticóides inalados (n=87) e sem tratamento com corticóides (n=42) (DE-ROUX et al., 2006). Do mesmo modo, Fomin e colaboradores obtiveram percentagem idêntica de respostas em doentes com artrite reumatóide, independentemente de estarem a efectuar tratamento com prednisolona, metotrexato, infliximab, etanercept ou outras terapêuticas modificadoras da doença (FOMIN et al., 2006).

É possível que o hábito de fumar também possa influenciar negativamente a resposta imunitária à vacinação, como o sugerem estudos sobre a resposta à vacina contra a hepatite B (ROOME, 1993) e também à vacina contra a gripe (FINKLEA et al., 1971). Apesar de Mancini e colaboradores terem encontrado uma associação entre o tabagismo e títulos mais elevados de anticorpos após a vacina contra a gripe (MANCINI et al., 1998 citado por LOVEREN et al., 2001), provavelmente este resultado reflecte a ocorrência de mais episódios de gripe em fumadores e não uma melhor resposta à vacinação. Por outro lado, as concentrações tecidulares de vitaminas C, E, B₆, folatos e betacaroteno podem ser inferiores nos fumadores, influenciando negativamente a resposta imunitária (KELLEY, BENDICH, 1996).

De acordo com Kiecolt-Glaser, o álcool, especialmente em doses superiores a dez unidades por semana, deprime o sistema imunitário (KIECOLT-GLASER, 1988). Smith e colaboradores encontraram uma redução da resposta de hipersensibilidade retardada ao *Keyhole limpet hemocyanin* (KLH) em estudantes com elevada ingestão alcoólica (SMITH et al., 2004a), enquanto que McMahon e colaboradores descreveram respostas inferiores, à vacina antipneumocócica, em alcoólicos (McMAHON et al., 1993).

Também é possível que a privação de sono, especificamente do número de horas por noite, possa diminuir a resposta imunitária à vacinação (KIECOLT-GLASER, 1988), como referido no estudo de Miller e colaboradores (MILLER et al., 2004).

Alguns estudos sugerem um aumento da função imunitária inespecífica ou da actividade mitogénica relacionada com o exercício, em indivíduos mais velhos (KOHUT et al., 2002; SCHULER, LEBLANC, MARZILLI, 2003).

Relativamente à modulação da resposta de anticorpos após vacina contra a gripe pelo exercício, Kohut e colaboradores (KOHUT et al., 2002) estudaram cinquenta e seis adultos com idades iguais ou superiores a sessenta e dois anos e verificaram que os títulos de anticorpos IgG e IgM específicos para o *Influenza*, avaliados catorze dias após a vacinação, eram superiores nos indivíduos que realizavam pelo menos vinte minutos de exercício vigoroso, três ou mais vezes por semana, há pelo menos um ano, comparativamente com os indivíduos que praticavam menos exercício ou que eram sedentários. Verificaram ainda que a proliferação de linfócitos específicos para o vírus

Influenza cultivados *in vitro* era superior nos indivíduos que praticavam mais exercício, mas não encontraram aumento da IL₂ neste grupo. Os autores admitem que a proliferação *in vitro* dos linfócitos específicos do antígeno poderá dever-se mais a uma mudança da cinética da produção de IL₂ do que a um pico daquela citocina. Este estudo, tal como o estudo realizado por Schuler, Leblanc e Marzilli em trinta indivíduos com idades semelhantes (SCHULER, LEBLANC, MARZILLI, 2003), sugerem que o exercício possa influenciar a resposta à vacina, aumentando-a.

No entanto, um outro estudo realizado em estudantes, não encontrou nenhuma associação entre a realização de exercício e o aumento dos anticorpos após vacina (SHULER et al., 1999). É possível que os efeitos imunomoduladores do exercício possam ser mais importantes nos mais idosos ou que diferentes técnicas de detecção dos anticorpos possam ser responsáveis pelas diferenças encontradas nos resultados.

Entre nós, Todo-Bom e Pinto efectuaram uma revisão dos efeitos do exercício físico na resposta imunoinflamatória (TODO-BOM, PINTO, 2007). O exercício influencia o sistema neuroendócrino e origina modificações no sistema imunoinflamatório. Dependendo das características do exercício físico realizado, ocorre uma imunossupressão transitória, precedida de um aumento da componente celular e humoral que é variável em intensidade e duração. As variantes individuais também parecem interferir na intensidade e duração da resposta imunoinflamatória. Em síntese final, as autoras afirmam que, em todas as idades, o exercício físico de duração e intensidade moderadas tem um efeito benéfico sobre a imunidade, ocorrendo o oposto com o exercício físico intenso, particularmente em indivíduos não treinados. Kiecolt-Glaser refere que é importante definir a actividade física nos indivíduos participantes em trabalhos que visam estudar a relação entre *stress* e imunidade (KIECOLT-GLASER, 1988).

Globalmente, a imunidade natural e a imunidade celular parecem ser mais influenciadas pela deficiência nutricional do que a imunidade humoral, apesar desta última também poder estar diminuída, nomeadamente através da diminuição da síntese de anticorpos, das imunoglobulinas séricas e da imunoglobulina A secretória (SCRIMSHAW, SANGIOVANNI, 1997).

Dependendo da sua gravidade, a deficiência em proteínas pode afectar a resposta imunológica, em crianças. Foram encontradas alterações nas respostas imunológicas às vacinas contra a tuberculose e a poliomielite (ADEIGA, AKINOSHO, ONYEWUCHE, 1994) em crianças com deficiências (calórica e proteica) graves. Contudo, não foram encontradas diferenças nas respostas imunológicas às vacinas contra o sarampo e varicela, em crianças com défices proteicos ligeiros a moderados (IFEKWUNIGWE et al., 1980).

A anorexia nervosa parece provocar alterações no sistema imunitário. Marcos e colaboradores encontraram diminuição de vários tipos de subpopulações linfocitárias e alteração da resposta de hipersensibilidade retardada, em indivíduos com aquela patologia (MARCOS et al., 1997).

Um estudo realizado por Bellei e colaboradores, em indivíduos com idades superiores a sessenta e cinco anos, observou que a malnutrição constituiu um factor de risco para uma resposta “insuficiente” à vacina contra a gripe. Contudo, como a malnutrição estava também associada à demência, após análise multivariada, a malnutrição perdeu o significado estatístico (BELLEI et al., 2006).

Os resultados encontrados relativos aos efeitos da desnutrição sobre o sistema imunitário, parecem depender da gravidade da malnutrição, da natureza do antigénio e dos testes da função imunitária utilizados (SCRIMSHAW, SAMGIOVANNI, 1997). De qualquer modo, em estudos sobre *stress* e imunidade, autores como Kiecolt-Glaser aconselham a ter em consideração as alterações recentes do peso, assim como a determinação do índice de massa corporal (KIECOLT-GLASER, 1988). Podem também ser utilizados parâmetros bioquímicos, como a albumina sérica, para avaliar o estado nutricional.

O estado nutricional e a presença ou ausência de determinados nutrientes e vitaminas na dieta podem influenciar as respostas imunitárias (BENDICH, 1996; BLUMBERG, HUGHES, 2001; KELLEY, BENDICH, 1996; MIDDLETON, KANDASWAMI, 1992; SCRIMSHAW, SANGIOVANNI, 1997; LOVEREN et al., 2001).

Os flavonóides, que são encontrados em alimentos como frutos e vegetais, exercem efeitos importantes na função imunitária e na resposta inflamatória (MIDDLETON, KANDASWAMI, 1992).

Estudos realizados em idosos sugerem que suplementos vitamínicos estimulam a função imunitária (CHANDRA, 1992). Por exemplo, em indivíduos com mais de sessenta e cinco anos, foi encontrada uma maior percentagem de respondedores à vacina contra a gripe entre os que tiveram aconselhamento dietético e a quem foram dados suplementos multivitamínicos (CHANDRA, PURI, 1985).

A adição de suplementos de vitaminas C e E à dieta parece estimular a resposta imunitária em indivíduos saudáveis, enquanto que os suplementos com betacaroteno parecem ser especialmente benéficos em pessoas com sistemas imunitários de alguma forma comprometidos (KELLEY, BENDICH, 1996).

As deficiências de vitaminas A, C, D, E e do complexo B, e de minerais, como o ferro e o zinco, parecem estar associadas à diminuição de alguns parâmetros imunitários (SCRIMSHAW, SANGIOVANNI, 1997; LOVEREN et al., 2001), embora um aporte elevado de alguns micronutrientes, tais como o zinco e a vitamina A, também possa ter um efeito deletério na resposta imunitária (SCRIMSHAW, SANGIOVANNI, 1997). A deficiência de outros minerais como o cobre, o magnésio e o selénio também poderá afectar aquela resposta (SCRIMSHAW, SANGIOVANNI, 1997).

No entanto, nem todos os estudos são concordantes no papel de determinadas vitaminas e minerais na resposta imunitária. Gardner e colaboradores (GARDNER et al., 2000) não encontraram relação entre a resposta imunitária à vacina contra a gripe e os níveis de betacaroteno, retinol, alfatocoferol e zinco. Blumberg e Hughes referem ser necessários mais estudos longitudinais e com amostras aleatorizadas para se conhecer a dose óptima de suplementos vitamínicos e minerais para a estimulação da resposta imunitária, tendo em consideração não apenas a idade e o sexo dos participantes, mas também outros factores como o estado de saúde e a própria dieta (BLUMBERG, HUGHES, 2001).

A influência da ingestão de gorduras na resposta imunitária depende de vários factores, tais como a gordura total ingerida por unidade de tempo, o tipo de gorduras, as

quantidades relativas dos diferentes ácidos gordos em função do grau de saturação e do comprimento da cadeia e a quantidade de nutrientes antioxidantes da dieta, sendo que a actividade do sistema imunitário pode ser estimulada com a redução do teor de gorduras na dieta, até determinados limites (KELLEY, BENDICH, 1996).

A ingestão de óleo de peixe, rico em ácidos eicosapentanoico e docosaexanoico, parece alterar a produção de citocinas, nomeadamente reduzindo a IL₁, IL₆, o TNF_α e a IL₂, podendo ter efeitos benéficos na inflamação crónica e na auto-imunidade (CALDER, 1997). Contudo, a utilização de suplementos com óleo de peixe na dieta parece poder ter um efeito supressor (KELLEY, BENDICH, 1996; VIRELLA et al., 1991) ou variável na resposta imunitária (LOVEREN et al., 2001), dependendo de factores como o teor de vitamina E na dieta (KELLEY, BENDICH, 1996).

A ingestão regular de probióticos pode colonizar o intestino e ter efeitos benéficos na imunidade (LOVEREN et al., 2001; SCHIFFRIN et al., 1997). Schiffrin e colaboradores concluíram que os mecanismos de defesa podem ser aumentados depois da ingestão de determinadas espécies de lactobacilos (SCHIFFRIN et al., 1997).

Diversas reacções inflamatórias e imunitárias que ocorrem em resposta a infecções poderão interferir com a resposta imunitária às vacinas (LOVEREN et al., 2001), particularmente perante infecções com microorganismos que possuem efeitos imunossupressores.

Vários vírus como o VIH, o vírus do sarampo e os enterovirus, algumas bactérias como os *Streptococcus* e os *Staphylococcus* e determinados parasitas de que são exemplos a *Leishmania* e o *Plasmodium* infectam os linfócitos T *Helper* (CD₄) ou os macrófagos, podendo também interferir com o sistema imunitário estimulando a produção de citocinas, as quais podem afectar a natureza e a magnitude da resposta à vacinação (KOTWAL, 1997).

A administração de vacina contra a gripe de vírus inactivado entre pessoas infectadas pelo VIH, sem critérios de doença e com número elevado de linfócitos CD₄, foi seguida da produção suficiente de anticorpos (HUANG, RUBEN, RINALDO, 1987), ao

contrário do que ocorreu em indivíduos com doença avançada e baixa contagem de linfócitos T CD₄ (KROON et al., 2000).

Relativamente a infecções não específicas, caracterizadas por um conjunto de sintomas como diarreia, rinorreia, tosse, febre ou manifestações cutâneas, estudos realizados em crianças, como o de Scott e colaboradores, referem uma influência reduzida, ou mesmo ausente, na resposta à vacinação (SCOTT, CUTTS, NYANDU, 1999), enquanto que o estudo de Migasena e colaboradores (MIGASENA et al., 1998) descreve um impacto negativo daquelas infecções na resposta à vacinação contra o sarampo. Scrimshaw e Giovanni referem que as infecções têm efeitos no estado nutricional do indivíduo (SCRIMSHAW, GIOVANNI, 1997), pelo que a deficiência acentuada em determinados nutrientes poderá ser parcialmente responsável pela menor resposta imunitária à vacinação, na presença de infecções.

É possível que algumas infecções com microrganismos que são próximos dos componentes da vacina interfiram com o resultado da mesma (LOVEREN et al., 2001). Por sua vez, as doenças crónicas, as cirurgias recentes, a gravidez e o puerpério podem cursar com alterações endócrinas e influenciar a resposta imunitária à vacinação (KIECOLT-GLASER, 1988).

Bellei e colaboradores encontraram uma associação entre uma resposta “insuficiente” à vacina contra a gripe e a demência em idosos, mas não encontraram associação entre uma resposta “insuficiente” àquela vacina e doença cardíaca crónica, mesmo quando esta coexistia com outra doença crónica, nomeadamente do foro pulmonar (BELLEI et al., 2006). A alteração degenerativa cortical é ainda insuficientemente compreendida e origina frequentemente a dependência de terceiros para aspectos tão essenciais como os cuidados diários. Este facto pode estar associado ao aumento da frustração, depressão e *stress* crónico que, por sua vez, parecem condicionar alterações da resposta imunitária à vacinação (BELLEI et al., 2006).

A existência de doenças auto-imunes parece influenciar a resposta à vacina contra a gripe, como o sugere o estudo de Fomin e colaboradores em doentes com artrite reumatóide (n=82). Estes apresentaram menor percentagem de respondedores

relativamente ao grupo controlo (n=30) constituído por indivíduos saudáveis (FOMIN et al., 2006).

De acordo com Loveren e colaboradores (LOVEREN et al., 2001), outros factores que podem influenciar a interpretação da resposta imunitária à vacinação dizem respeito a aspectos metodológicos tais como a utilização de vacinas de diferentes lotes, o tipo de vacina utilizado, os adjuvantes presentes na vacina, o número de doses de vacina, a dose de antígenos presentes na vacina, o esquema de vacinação, o espaçamento entre as doses e a via de administração. É igualmente importante normalizar os procedimentos para a vacinação e para a avaliação da respectiva resposta imunitária.

Os adjuvantes (adjuvantes simples minerais e oleosos e adjuvantes de origem bacteriana) são muito utilizados nas vacinas e em imunologia experimental. Aqueles adjuvantes parecem actuar não só no armazenamento do antígeno, promovendo a sua libertação retardada, como também na promoção de uma resposta inflamatória no local da injeção. Esta resposta inflamatória está associada a um afluxo de macrófagos àquele local, os quais fagocitam o antígeno para o seu processamento e, posteriormente, procedem à sua apresentação às células linfóides (LETONTURIER, 2004).

A dose de antígeno também poderá influenciar o título de anticorpos sintetizados após vacinação. Em indivíduos sem anticorpos detectáveis dirigidos à hemaglutinina, a administração de uma dose de vacina contendo sete microgramas de hemaglutinina obteve taxas reduzidas de seroprotecção, enquanto que a administração de vinte microgramas de hemaglutinina obteve taxas bastante mais elevadas (CATE et al., 1983).

Capítulo 3. *Stress* e imunidade

1. Interações entre o sistema nervoso e o sistema imunitário

O sistema nervoso e o sistema imunitário estão fortemente relacionados e comunicam entre si (PRUETT, 2003; WRONA, 2006). A nível anatómico, foram identificadas diversas áreas cerebrais que podem estar envolvidas na modulação imunitária, nomeadamente o hipotálamo, o “sistema de recompensa cerebral” (região hipotalâmica lateral e área ventral tegumentar), as estruturas límbicas, o córtex, a substância cinzenta periaquedutal, o cerebelo, a região circunventricular e o complexo vagal (WRONA, 2006).

Os estudos experimentais, preferencialmente realizados em ratos, mas também noutros animais de laboratório, têm utilizado a estimulação ou a lesão de determinadas regiões do cérebro, avaliando as suas consequências a nível imunitário. Apesar das suas limitações, nomeadamente a dificuldade em restringir a lesão à área cerebral de interesse e a difícil uniformização das várias condições laboratoriais, estes estudos têm permitido um aumento do conhecimento relativamente à comunicação do sistema nervoso central com o sistema imunitário. O Quadro nº 8 identifica alguns dos estudos experimentais que põem em evidência a comunicação entre estes dois sistemas.

Além do papel importante que o hipotálamo parece ter na modulação do sistema imunitário, as estruturas límbicas e o neocórtex também influenciam a resposta imunitária. As lesões do hipotálamo anterior tendem a causar uma diminuição de parâmetros imunitários, sugerindo um efeito estimulador dessa região cerebral na função das células T. Por sua vez, as lesões do hipocampo e da amígdala originam, de um modo geral, aumento de diversos parâmetros imunitários (WRONA, 2006).

Quadro nº 8 - Exemplos de estudos experimentais que avaliaram os efeitos da lesão e estimulação de áreas cerebrais na resposta imunitária

Área cerebral	Lesão / Estimulação	Resposta imunitária	Autores
Hipotálamo anterior	Estimulação (gato)	Alteração na distribuição dos leucócitos com linfopenia e alteração na expressão de moléculas de adesão	Mori et al., 2000
Núcleo paraventricular do hipotálamo	Lesão (rato)	Diminuição do número de leucócitos no sangue e da actividade fagocítica dos neutrófilos; aumento da imunidade celular	Hefco et al., 2004
Hipotálamo médio	Lesão (rato)	Diminuição do peso e da celularidade do timo	Devi, Namasivayam 1996
Hipotálamo ventromediano	Estimulação (gato)	Granulocitose com linfopenia	Kaname et al., 2002
Amígdala, hipocampo	Lesão (rato)	Aumento do número de timócitos e esplenócitos, aumento da proliferação dos linfócitos T com a concanavalina A	Pan, Long, 1993
Hipotálamo lateral	Electroacupuntura (rato)	Aumento da citotoxicidade das células <i>Natural Killer</i>	Choi et al., 2002
Septum	Lesão (rato)	Redução do número de leucócitos	Zach et al., 1999
Vias mesolímbicas dopaminérgicas	Lesão (rato)	Diminuição da citotoxicidade das células <i>Natural Killer</i> esplénicas sem efeito nos linfócitos T, na lesão à esquerda; diminuição dos linfócitos T na lesão à direita	Deleplanque et al., 1994
Córtex	Lesão (rato)	Diminuição da citotoxicidade das células <i>Natural Killer</i> , do número e da função dos linfócitos T após lesão do hemisfério esquerdo; aumento da função dos linfócitos T após lesão do hemisfério direito	Neveu, 1992

* Adaptado de WRONA (2006)

As funções dependentes do neocórtex podem alterar os efeitos do *stress* extremo. Parece existir assimetria do córtex cerebral na neuroimunomodulação, sendo que a lesão do córtex cerebral esquerdo origina diminuição do número e da função das células T e da citotoxicidade das células *Natural Killer*, enquanto que as lesões do hemisfério direito aumentam a função das células T (NEVEU, 1992, citado por WRONA, 2006). Também parece existir uma influência neocortical directa na produção de células T pelo timo, mediada pelo sistema nervoso simpático.

Os efeitos imunomoduladores do córtex cerebral podem constituir uma ligação importante entre factores psicossociais e alterações na resposta imunitária. Assim, é possível que a imunidade possa ser influenciada pelas experiências individuais e pela própria percepção, avaliação e pensamentos gerados. Por outro lado, alguns indivíduos,

ao lidarem com os factores indutores de *stress*, adoptam determinados comportamentos (como alterações do sono, consumo de álcool e de tabaco) que também podem influenciar a resposta imunitária (BURNS et al., 2003b; KIECOLT-GLASER, GLASER, 1988).

Muitas outras estruturas anatómicas cerebrais parecem ser capazes de influenciar a resposta imunitária, evidenciando a existência de comunicação entre o sistema nervoso central e o sistema imunitário, de que são exemplos as estruturas cerebrais relacionadas com a recompensa, tais como a região hipotalâmica lateral e a área ventral tegumentar, as quais parecem estimular a função imunitária.

Assim, aquelas estruturas cerebrais relacionadas com a recompensa ou reforço positivo, além das relacionadas com as atitudes positivas e a esperança (neocórtex e estruturas límbicas) parecem ter um efeito benéfico na resposta imunitária, podendo contrabalançar os efeitos do *stress* extremo (WRONA, 2006).

1.1. Mecanismos de comunicação do sistema nervoso com o sistema imunitário

A comunicação entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunitário é realizada por via neuronal (enervação simpática dos órgãos linfóides) e neuroendócrina (PRUETT, 2001; PRUETT, 2003; WRONA, 2006). A via colinérgica parassimpática parece ter um efeito predominantemente supressor (WRONA, 2006).

O estudo das interacções entre o sistema neuroendócrino e o sistema imunitário é extremamente complexo, pelo que muitos dos estudos parecem ter resultados contraditórios. Os inúmeros factores que podem influenciar os parâmetros imunitários, e também o *stress*, são muito difíceis de controlar, pelo que poderão ser responsáveis por aqueles resultados, uma vez que se está a estudar a relação entre dois sistemas dinâmicos (PRUETT, 2003).

As vias neuronal e neuroendócrina permitem que mensageiros químicos presentes no cérebro, tais como hormonas, citocinas e neuropeptídeos, interajam com células imunitárias através de receptores existentes nestas células.

De facto, muitas células imunocompetentes incluindo os linfócitos T e B, os monócitos, os macrófagos, as células *Natural Killer* e os granulócitos possuem receptores para hormonas, neurotransmissores e neuropeptídeos diversos, designadamente para a adrenalina, a noradrenalina, a dopamina, a acetilcolina, a histamina, a substância P, as prostaglandinas, a somatostatina, o peptídeo intestinal vasoactivo, a prolactina, a hormona do crescimento, a corticosterona, a testosterona, a adrenocorticotrofina, o factor libertador de corticotrofina e os opióides endógenos (WRONA, 2006). Quando ligadas aos receptores, estas substâncias podem interferir com a actividade das células imunitárias, nomeadamente através da activação de um segundo mensageiro (AMPc ou outro) ou da alteração da síntese de citocinas.

O sistema nervoso simpático pode afectar aspectos específicos do sistema imunitário, uma vez que as fibras pós-ganglionares noradrenérgicas do sistema nervoso simpático, que têm origem no sistema nervoso central, enervam os tecidos linfóides primários (medula óssea e timo) e secundários (baço e gânglios linfáticos) (ELENKOV et al., 2000).

Uma vez que os linfócitos, e outras células imunocompetentes, expressam receptores adrenérgicos, estas células podem ser influenciadas pelas catecolaminas circulantes. No entanto, apesar das diferentes subpopulações linfocitárias possuírem receptores adrenérgicos, a sua sensibilidade e densidade poderão influenciar a resposta imunitária (ANSTEAD et al., 1998; PADGETT, GLASER, 2003). Relativamente ao receptor β_2 adrenérgico, o qual parece ser o receptor mais importante para o sistema imunitário, as células *Natural Killer* apresentam elevada densidade de receptores β_2 adrenérgicos com elevada afinidade, enquanto que as células B possuem elevada densidade de receptores β_2 adrenérgicos com baixa afinidade e as células T têm a mais baixa densidade deste tipo de receptores (ANSTEAD et al., 1998), existindo diferenças significativas entre as células TH₁, onde os receptores β_2 adrenérgicos são preferencialmente expressos, relativamente aos linfócitos TH₂ (PRUETT, 2003).

As catecolaminas, adrenalina e noradrenalina circulantes ou a noradrenalina proveniente das terminações simpáticas, são moduladores importantes do sistema imunitário após exposição a factores indutores de *stress*, exercendo um papel complexo na modificação da função imunitária. Estudos experimentais em animais, e também estudos *in vitro* com células imunocompetentes humanas, demonstraram que a activação simpática pode influenciar a proliferação celular, a produção de anticorpos e de citocinas, a actividade lítica e a migração de células imunocompetentes, no sentido do seu aumento ou diminuição (PRUETT, 2003; WRONA, 2006).

A nível exemplificativo, as catecolaminas podem estar implicadas nas alterações rápidas do número de células e da sua percentagem relativa no sangue durante o *stress* do exercício e também parecem exercer a sua acção na modulação das respostas humoral e mediada por células relacionada com o *stress*, particularmente no baço (PRUETT, 2003).

Outras substâncias neurotransmissoras estão também localizadas nas terminações nervosas dos órgãos linfóides primários e secundários, participando na comunicação entre o cérebro e o sistema imunitário. A influência dessas substâncias no sistema imunitário é complexa, verificando-se efeitos diversos relacionados com a sua interacção. Torres e colaboradores (TORRES et al., 2005) referem que a noradrenalina e a dopamina aumentam a activação de linfócitos e a produção de citocinas, enquanto que a acção da noradrenalina com a dexametasona é essencialmente imunossupressora. Além da dopamina, foi observado o efeito directo de neuropeptídeos e de outros neurotransmissores, tais como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP – *Calcitonin-Gene-Related-Peptide*), o neuropeptídeo Y, a somatostatina, a substância P e o glutamato em células T do ratinho e em células T humanas (WRONA, 2006).

A via colinérgica permite ao cérebro monitorizar o *status* imunológico e o controlo da inflamação, pelo que o sistema nervoso parassimpático também parece ter um papel importante na comunicação bidireccional entre o cérebro e o sistema imunitário (WRONA, 2006). De acordo com Zimring e colaboradores, a acetilcolina parece ser necessária para a regeneração de linfócitos T citotóxicos, uma vez que a acetilcolinesterase parece inibir o desenvolvimento de linfócitos T CD₈ (ZIMRING et al., 2005).

A activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, com a libertação de esteróides como os glicocorticóides, constitui uma via endócrina sistematicamente associada ao *stress* e aos seus efeitos no sistema imunitário. As células neurosecretoras parvocelulares do hipotálamo produzem neuro-hormonas, como o CRF, que estimula a libertação da ACTH pelas células do lobo anterior da hipófise (EWEN et al., 1997).

A ACTH, que regula o crescimento do córtex da suprarrenal e promove a secreção de hormonas esteróides, apresenta ritmos circadianos, é libertada por pulsos e o CRF é o mediador mais importante para a regulação da sua libertação, embora esta possa ser influenciada por outros mediadores. Em situações de *stress*, e particularmente de *stress* prolongado, são libertados glicocorticóides pelo córtex da suprarrenal (SEGESTROM, MILLER, 2004) que têm, além dos vários efeitos sobre o metabolismo, múltiplos efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (PRUETT, 2001; PRUETT, 2003).

Os glicocorticóides interagem com as células do sistema imunitário por ligação a receptores específicos (PRUETT, 2001; PRUETT, 2003). Curiosamente, os glicocorticóides de origem endógena parecem ter um acesso mais limitado aos receptores dos corticóides do que os glicocorticóides de síntese (por exemplo, a dexametasona e a prednisolona), pelo que estes últimos podem fornecer uma visão distorcida dos efeitos dos primeiros no sistema imunitário. Parece que existem mecanismos de protecção, como a proteína de ligação aos corticóides, que reduzem o efeito dos glicocorticóides endógenos no sistema imunitário (EWEN et al., 1997). Por outro lado, e de acordo com os mesmos autores, a expressão dos dois tipos de receptores dos glicocorticóides parece ser alterada em função da activação e maturação das células imunitárias.

Existem numerosos processos imunitários que são regulados pelos glicocorticóides. Pensa-se que a presença precoce de níveis elevados de glicocorticóides poderá ter um efeito imunossupressor na resposta imunitária adquirida e que estes influenciam o tráfego celular de células imunitárias entre o sangue e os outros compartimentos e órgãos do organismo, aumentando a concentração de neutrófilos no sangue e diminuindo o número e função dos linfócitos T. Os glicocorticóides também promovem a morte celular nos timócitos imaturos, mas parecem bloquear a apoptose estimulada pela activação do receptor das células T (EWEN et al., 1997).

Existe ainda a possibilidade de os corticóides promoverem uma alteração no padrão de síntese de citocinas de TH₁ para TH₂, apesar de esta associação não ser consensual (PRUETT, 2003).

Por outro lado, em doses fisiológicas, os glicocorticóides são essenciais à função imunológica normal. De facto, os glicocorticóides, mais do que um efeito imunossupressor têm um efeito imunomodulador, apesar de serem muitas vezes considerados como mediadores *major* da imunossupressão induzida pelo *stress* (EWEN et al., 1997; PRUETT, 2003).

Assim, não admira que os glicocorticóides constituam somente um grupo dos muitos moduladores da função imunitária e que eles próprios exerçam diferentes efeitos na função imunitária dependendo, entre outros aspectos, da dose, do tipo de esteróide, do local do organismo onde os parâmetros imunitários são avaliados e das características dos factores indutores de *stress* envolvidos. Tal como o sistema nervoso simpático e as hormonas da medula da suprarrenal, os seus efeitos no sistema imunitário não podem ser interpretados de uma maneira redutora, pois muitos outros mediadores parecem conseguir interferir nos mesmos ou podem mesmo exercer uma acção directa em alguns parâmetros imunológicos, tornando complexas as consequências da resposta de *stress* a nível do sistema imunitário.

Outras hormonas e neuropeptídeos também afectam a função imunitária periférica, participando na enorme complexidade da relação sistema nervoso - sistema imunitário. A urocortina, um neuropeptídeo relacionado com o CRF, parece estar envolvida no controlo da função imunitária periférica (WRONA, 2006).

Também os peptídeos opióides endógenos, especialmente as endorfinas e as encefalinas, podem influenciar a resposta imunitária, em que a direcção e a grandeza dos efeitos dependem de múltiplos factores (PRUETT, 2003). Os opióides endógenos, por exemplo, podem aumentar a actividade das células *Natural Killer* ou até exercer um efeito imunorregulador sobre estas células. Oleson e Johnson sugerem que os opióides endógenos podem suprimir a função das células *Natural Killer* em humanos que têm níveis elevados de actividade daquelas células e que os mesmos opióides podem ter um

efeito essencialmente estimulador, em indivíduos cujas células *Natural Killer* têm habitualmente uma função lítica reduzida (OLEOSON, JOHNSON, 1988).

Níveis normais de prolactina, de hormona de crescimento e de hormonas tiroideias parecem ser necessários para manter a função imunitária normal ou o desenvolvimento das células do sistema imunitário. Contudo, existem resultados contraditórios no que respeita à interpretação dos efeitos no sistema imunitário resultantes do seu aumento ou diminuição, testemunhando a complexidade das interacções entre os sistemas imunitário e neuroendócrino e a dificuldade do controlo rigoroso das condições em que se realizam os estudos experimentais (PRUETT, 2003).

É provável que aquelas hormonas possam modular alguns dos efeitos imunossupressores dos glicocorticóides (PRUETT, 2003, WRONA, 2006). A hormona do crescimento, por exemplo, parece interagir com os glicocorticóides, atenuando a inibição da proliferação das células T pela dexametasona (DOBASHI et al., 2001).

Além do mais, outras hormonas, como os estrogénios e a melatonina, também parecem interagir com a resposta imunitária (WRONA, 2006) pelo que, na experiência de *stress*, e nomeadamente de *stress* de natureza psicológica, a resposta neuroendócrina e as suas eventuais consequências no sistema imunitário são extremamente complexas e variáveis, em função de vários factores incompletamente estudados.

1.2. Mecanismos de comunicação do sistema imunitário com o sistema nervoso

O sistema imunitário também comunica com o sistema nervoso (WRONA, 2006) e esta influência é preferencialmente efectuada pela libertação de citocinas, que podem induzir efeitos no cérebro por diversos mecanismos. De acordo com a mesma autora, alguns dos mecanismos possíveis incluem a indução da síntese de citocinas pelo próprio parênquima cerebral, a penetração de citocinas produzidas pelas células do sistema imunitário no SNC e a influência de citocinas ou de sinais activados pelas mesmas, no SNC, através do nervo vago. A nível exemplificativo, refere-se que a IL₁ influencia a actividade neurosecretora do hipotálamo (SAPOLSKY et al., 1987).

2. Teorias relativas à influência do *stress* no sistema imunitário e na doença

Enquanto que, em animais, a imunossupressão associada ao *stress* parece aumentar a vulnerabilidade à doença, a evidência dessa relação em indivíduos saudáveis é mais difícil de demonstrar, uma vez que o sistema imunitário no homem é bastante flexível, sendo capaz de sofrer alterações relativamente profundas sem comprometer a saúde do indivíduo (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Apesar disso, estudos com um modelo experimental tal como o realizado por Cohen e colaboradores encontraram, em indivíduos expostos laboratorialmente a vírus respiratórios, influência do *stress* na taxa de infecção e de sintomas clínicos (COHEN, TYRRELL, SMITH, 1991). Entre nós, Cardoso detectou, em bancários, uma associação entre o grau de insatisfação no trabalho e a prevalência de doenças infecciosas, num estudo transversal em que utilizou um questionário (CARDOSO, [1992]).

Alguma outra bibliografia apoia a teoria de que factores de natureza psicossocial, nomeadamente estados de *distress*, influenciam a resposta imunitária e, pelo menos em relação a doenças de menor gravidade (infecção das vias respiratórias superiores, reactivação de vírus latentes), também parece ocorrer uma influência do *distress* no seu início e evolução (COHEN, HERBERT, 1996; GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005; PADGET, GLASER, 2003).

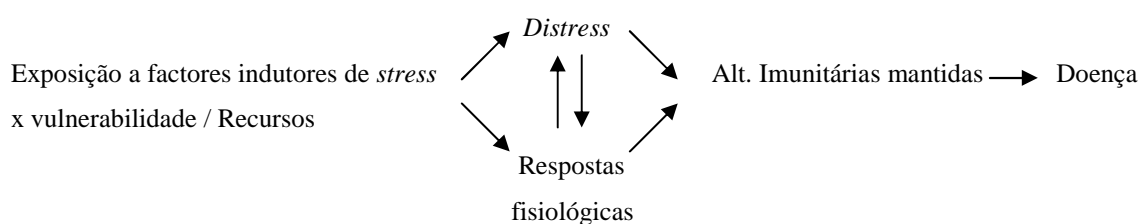
Relativamente a doenças mais graves como a SIDA, as doenças auto-imunes e as neoplasias, autores como Cohen e Herbert (COHEN, HERBERT, 1996) sugerem que aquela relação é menos consistente, possivelmente devido a limitações metodológicas relacionadas com o estudo dessas mesmas doenças.

No entanto, em indivíduos com idade avançada, ou em presença de determinadas doenças em que a flexibilidade do sistema imunitário possa estar comprometida, é possível que exista uma maior susceptibilidade às alterações imunitárias relacionadas com a resposta de *stress* (GLASER, KIECOLT-GLASER, 2005; SEGERSTROM, MILLER, 2004). Por exemplo, um estudo de populações com infecção pelo VIH sugere que alterações psicológicas se relacionam com a redução de linfócitos CD₄ e com a evolução da doença (BOWER et al., 1998), embora outros factores como são as

alterações a nível do comportamento possam, por si só, influenciar a progressão da doença (COHEN, HERBERT, 1996).

A Figura nº 2, adaptada de Vitaliano, Zhang e Scanlan, sintetiza um modelo teórico possível para a relação entre *stress* e saúde/doença (VITALIANO, ZHANG, SCANLAN, 2003).

Figura nº 2 – Modelo teórico da relação entre *stress* e saúde-doença



* Adaptado de VITALIANO, ZHANG, SCANLAN (2003)

Quando se pretende estudar a relação entre a resposta de *stress* e o sistema imunitário, é fundamental ter em consideração, entre outros aspectos, a duração do(s) factor(es) indutor(es) de *stress* e da resposta de *stress*. Dhabhar definiu *stress* agudo quando este processo dura minutos a horas enquanto que, para o mesmo autor, o *stress* crónico é aquele que persiste durante semanas ou meses (DHABHAR, 2002). Contudo, os limites temporais entre *stress* agudo e *stress* crónico nem sempre são coincidentes entre diversos autores.

De qualquer modo, as consequências nos parâmetros imunológicos parecem ser distintas no *stress* agudo e no *stress* crónico. De acordo com DHABHAR, no *stress* agudo parece existir uma redistribuição dos leucócitos, pelo que aquele tem um efeito predominantemente estimulador do sistema imunitário, enquanto que o *stress* crónico exerce um efeito imunossupressor (DHABHAR, 2002).

Uma outra teoria resultante de algumas modificações da anteriormente referida, apoia a hipótese de o *stress* agudo poder aumentar a imunidade natural mas diminuir alguns parâmetros da imunidade específica. De facto, a resposta imunitária natural é mais rápida e requer menos energia que a imunidade específica, o que parece ser importante

numa resposta de luta – fuga (DHABHAR, 2002). Uma revisão efectuada por Segerstrom e Miller, parece apoiar esta teoria (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Relativamente aos efeitos do *stress* crónico sobre o sistema imunitário, a teoria mais generalizada defende que este tem um efeito imunossupressor. O *stress* crónico parece estar associado a uma imunossupressão mais global, afectando inicialmente a imunidade celular e posteriormente a resposta imunitária no seu conjunto. Por exemplo, Herbert e Cohen efectuaram a revisão de trinta e oito estudos publicados entre 1977 e 1991, e encontraram predominantemente efeitos imunossupressores (HERBERT, COHEN, 1993a). Por sua vez, a meta-análise realizada por Segerstrom e Miller, a qual incluiu 293 estudos, sugere que a exposição a factores indutores de *stress* de curta duração origina alterações potencialmente estimuladoras do sistema imunitário e quanto mais crónico for o factor indutor de *stress*, maior a probabilidade da resposta imunitária ser afectada de forma negativa (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

No entanto, nem a teoria bifásica nem a teoria da imunossupressão global poderiam explicar possíveis associações entre o *stress* e a evolução de doenças em que, essencialmente, existe uma desregulação da resposta imunológica: por “excesso” nas doenças alérgicas e auto-imunes, ou por “défice” nas doenças neoplásicas e infecciosas (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

É possível que o *stress* possa alterar os padrões de secreção de citocinas, originando uma desregulação da resposta imunológica, com aumento das citocinas produzidas pelos linfócitos TH₂, em detrimento das produzidas pelos linfócitos TH₁. Esta desregulação foi encontrada em estudantes durante a realização de exames académicos (MARSHALL et al., 1998) e também em prestadores de cuidados a cônjuges com demência (GLASER et al., 2001).

Assim, e de uma forma simplificada, o *stress* agudo, cessando ao fim de poucos minutos, parece exercer um efeito predominantemente estimulador da imunidade natural, influenciando mais o número de células (por redistribuição), do que a sua função. Por outro lado, o *stress* crónico pode afectar predominantemente a função das células e parece ter uma acção predominantemente imunossupressora. Mais recentemente, o doseamento e estudo das citocinas durante as respostas de *stress* têm

revelado alguns aspectos interessantes dos possíveis efeitos do *stress* sobre o sistema imunitário, como uma possível alteração no sentido do aumento das citocinas produzidas pelos linfócitos TH₂ em detrimento das produzidas pelos linfócitos TH₁, na presença de *stress* moderadamente prolongado.

3. Questões metodológicas em estudos sobre *stress* e imunidade

Os estudos na área de conhecimento da psiconeuroimunologia apresentam, até ao momento, muitos resultados contraditórios. Apesar de alguns desses estudos poderem possuir pouco rigor metodológico, a enorme complexidade dos sistemas biológicos em investigação e das suas interacções poderá ser, em muito, responsável pelas discrepâncias encontradas (PRUETT, 2003).

Mesmo em estudos experimentais com animais de laboratório, nos quais existe a possibilidade de controlo de muitas variáveis por parte do investigador, a diversidade de factores que podem afectar o *stress* e também os parâmetros imunitários é tão grande (PRUETT, 2003) que, condições distintas de realização dos estudos, podem eventualmente justificar a diferença de resultados e impedir a possibilidade da sua generalização.

Do mesmo modo, os estudos *in vitro* com células imunitárias humanas, ou com mediadores celulares, podem não reflectir o que se passa *in vivo* (PRUETT, 2003), condicionando a extrapolação dos resultados.

Em estudos epidemiológicos com humanos, as dificuldades a nível metodológico são ainda mais importantes e estão relacionadas, por exemplo, com limitações financeiras e éticas, com os momentos em que são efectuadas as avaliações e com a própria operacionalização das variáveis “*stress*” e “parâmetros imunitários”.

As limitações a nível financeiro podem condicionar a selecção dos parâmetros imunitários a avaliar. Assim, os parâmetros imunitários, muitas vezes, não são seleccionados com base em hipóteses teóricas, mas antes em função da viabilidade

financeira. O facto destas investigações serem habitualmente dispendiosas, também condiciona a dimensão das amostras e ainda o número de determinações dos parâmetros imunitários. Quando aqueles apresentam variações temporais contínuas, a existência de um número reduzido de determinações poderá impossibilitar a interpretação de resultados.

Além do mais, a maioria dos estudos realizados em humanos saudáveis não utilizam amostras aleatorizadas pelo que, para permitir a comparação entre grupos, é necessário proceder à avaliação de muitas variáveis, aumentando a complexidade do estudo e o número de variáveis a controlar (KELLER et al., 1994).

De facto, é possível que diversos factores possam interferir com a resposta imunitária, entre os quais, a ingestão de álcool, de determinados medicamentos e de suplementos alimentares, o tipo e quantidade de actividade física, os hábitos tabágicos, a quantidade e a qualidade do sono, a existência de determinadas doenças e o estado nutricional (KIECOLT-GLASER, GLASER, 1988; LOVEREN et al., 2001). Apesar de alguns estudos tentarem controlar algumas destas variáveis, elas são muito numerosas e apresentam relações muito complexas com o sistema imunitário, ainda incompletamente estudadas. O próprio *distress* pode condicionar alterações do comportamento afectando, por exemplo, a ingestão de álcool, de drogas, de café ou de medicamentos, condicionando indirectamente a função do sistema imunitário (BURNS et al., 2003b; KIECOLT-GLASER, GLASER, 1988).

Razões de natureza ética e também de viabilidade operacional motivam a utilização preferencial de métodos de colheita não invasivos ou pouco invasivos, restringindo os estudos a compartimentos como o sangue e a pele, em detrimento de órgãos particularmente envolvidos na resposta imunitária tais como o timo, os gânglios linfáticos, a medula óssea e o baço. Em estudos animais, foram encontradas diferenças entre a resposta imunitária ao *stress* no sangue e no baço (KELLER et al., 1994).

Os momentos em que são efectuadas as avaliações psicológicas e imunitárias também poderão influenciar os resultados, dependendo da maior ou menor estabilidade dos parâmetros que são determinados. Relativamente a alguns parâmetros imunitários, as variações encontradas podem apenas reflectir a enorme flexibilidade do sistema

imunitário ao longo do dia ou de dias diferentes. É ainda provável que exista um intervalo de tempo “sensível” entre a exposição à circunstância indutora de *stress* (factor indutor de *stress*), o processo de *stress* e as consequências a nível do sistema imunitário. Esse intervalo de tempo deve ser considerado nos estudos prospectivos e parece depender, entre outros aspectos, das características das variáveis que estão a ser avaliadas (KELLER et al., 1994; PRUETT, 2003). Miller e colaboradores avaliaram o período crítico no qual o *stress* poderá modular a resposta imunológica mediada por anticorpos à vacina contra a gripe, tendo encontrado uma associação negativa entre o *stress* percebido, avaliado simplesmente através de uma escala de zero a quatro, e a resposta imunológica à vacina contra a gripe nos dez dias subsequentes à sua inoculação, podendo este constituir o período crítico (MILLER et al., 2004).

A intensidade das variáveis que são avaliadas também pode condicionar os resultados, identificando associações entre *stress* e parâmetros imunológicos ou, pelo contrário, conduzindo a resultados decepcionantes. Os efeitos associados a alterações discretas podem ser apenas detectados com amostras de grandes dimensões, enquanto que outras alterações imunológicas, para além dos limites considerados normais, podem não ter qualquer significado clínico.

A uniformização dos estudos é ainda dificultada pelas diferentes definições, conceptual e operacional, das variáveis em análise.

As reacções de *stress*, e mais especificamente de *distress*, que se presumem estar relacionadas com o impacto negativo dos factores indutores de *stress* na função endócrina e imunitária, parecem variar de modo complexo entre indivíduos, dependendo de factores como as diferenças genéticas no modo psicológico de reagir, o tipo de personalidade, as estratégias escolhidas pelo próprio para lidar com a situação (*coping*), as respostas aprendidas e o suporte social disponível. Características individuais como o estilo de *coping*, a motivação, a auto-estima, o *locus* de controlo e o optimismo/pessimismo parecem afectar a intensidade e o modo como cada um reage aos factores indutores de *stress*, pelo que a exposição a um determinado factor indutor de *stress* poderá ter significados distintos entre indivíduos e para o mesmo indivíduo em momentos diferentes (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; McEWEN, 2003; SCHAUFELI, 1999). Uma vez que as consequências neuro-hormonais do processo de

stress não são estereotipadas, é provável que reacções emocionais diferentes possam ser acompanhadas por padrões hormonais distintos, com diferentes consequências no sistema imunitário (SAAB, KLINE, 2000).

De acordo com Payne (PAYNE, 1999), o *stress* de natureza psicológica pode ser considerado como um processo em que o indivíduo faz avaliações sucessivas e interpreta a situação imposta como fora do seu controlo pessoal, originando estados mantidos de ansiedade e de depressão. Assim, o factor indutor de *stress* e as alterações emocionais do *stress* são referidos, respectivamente, como as causas e as consequências do processo de *stress*.

As características dos factores indutores de *stress*, particularmente em relação à sua duração (agudo ou crónico), intensidade e natureza (psicossocial ou físico) parecem influenciar o padrão da resposta imunitária (DHABHAR, 2002; KIECOLT-GLASER et al., 2002; O'LEARY, 1990; SEGERSTROM, MILLER, 2004). Contudo, as fronteiras entre estas dimensões nem sempre são claras, dificultando a uniformização dos estudos. A exposição a acontecimentos de vida (*major* ou *minor*) pode ser avaliada perguntando aos participantes quais os acontecimentos de vida que viveram num dado período de tempo, utilizando entrevistas ou listagens de factores indutores de *stress*. Esta metodologia tem sido muito utilizada apesar da existência de uma variabilidade nas respostas de *stress* entre indivíduos expostos a idênticos acontecimentos de vida.

Muitos estudos avaliaram os efeitos da exposição a uma única circunstância indutora de *stress* no sistema imunitário, tal como efectuar provas académicas, ter discussões conjugais ou prestar cuidados a um cônjuge com demência (GLASER et al., 1992; GLASER et al., 1998; GLASER et al., 2000; KIECOLT-GLASER et al., 1996). Para autores como Herbert e Cohen, os estudos que avaliaram a exposição a um determinado factor indutor de *stress* tendem a apresentar uma associação mais clara com as alterações imunitárias, provavelmente porque aqueles incluem populações expostas a factores indutores de *stress* muito intensos relativamente aos quais a maioria dos indivíduos experimenta processos de *stress* (HERBERT, COHEN, 1993a). Porém, Vedhara e colaboradores verificaram que podem ocorrer diferenças significativas no nível de *distress* entre indivíduos expostos ao mesmo factor indutor de *stress*, como cuidar do cônjuge com esclerose múltipla (VEDHARA et al., 2002).

Em vários estudos têm sido utilizados questionários que determinam, de um modo geral, o *stress* percebido pelo próprio, a existência de pensamentos intrusivos, o nível de ansiedade e/ou de estados depressivos associados à experiência de *stress* (MOYNIHAN et al., 2004; VEDHARA et al., 1999). A variabilidade interindividual na avaliação das situações como indutoras de *stress* e a facilidade de aplicação deste método explicam a sua utilização preferencial, apesar da afectividade negativa poder influenciar as suas respostas. A entrevista individual constitui um bom método para avaliar o *stress* percebido pelo próprio mas é, habitualmente, uma metodologia mais morosa (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

Autores como Burns e colaboradores utilizaram o questionário GHQ para estudo da influência do *stress* na resposta imunitária (BURNS et al. 2002a), provavelmente por ser uma escala de medição com elevada validade e reprodutibilidade.

A escala de exaustão emocional do *Maslach Burnout Inventory* (MBI), correspondendo ao *distress* crónico de origem profissional, também tem sido usada em alguns daqueles estudos (NAKAMURA et al., 1999; BARGELLINI et al., 2000), habitualmente em conjunção com as outras duas escalas do MBI (despersonalização e falta de realização profissional).

As respostas biológicas a circunstâncias indutoras de *stress* estão muito dependentes das avaliações da situação e das respostas cognitivas e emocionais àquelas. Assim, a identificação conjunta da presença de circunstâncias indutoras de *stress*, da presença de *stress*/mal-estar psicológico e de quaisquer alterações a nível comportamental ou de saúde associadas à experiência psicológica (nomeadamente de sintomas psicossomáticos), poderá originar resultados com maior reprodutibilidade e validade (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

4. Estudos que avaliam associações entre *stress* psicológico e alterações imunitárias em humanos

A duração e a intensidade do factor indutor de *stress*, o tipo de factor indutor de *stress* (com ou sem implicações nas relações interpessoais) e o modo como a situação é avaliada pelo indivíduo conduzindo a processos de *eustress* ou de *distress* parecem condicionar padrões neuroendócrinos distintos, os quais poderão ter consequências diferentes no sistema imunitário. Herbert e Cohen sugerem que os factores indutores de *stress* de natureza social ou inter-relacional tendem a ser menos potentes que os factores indutores de *stress* não sociais, podendo afectar distintos componentes do sistema imunitário (HERBERT, COHEN, 1993a).

Os estudos nesta matéria englobam a exposição a diversos tipos de factores indutores de *stress*, com características muito variáveis. Por exemplo, os tipos de factores indutores de *stress* avaliados nos 293 estudos incluídos na meta-análise efectuada por Segerstrom e Miller incluíram, maioritariamente, os factores indutores de *stress* induzidos e de curta duração (n=85) e os factores indutores de *stress* naturais (ou não induzidos) de duração de algumas semanas (n=63). Entretanto, os factores indutores de *stress* classificados como crónicos foram estudados em apenas vinte e três estudos. Os restantes trinta e nove estudos incluíram sequências de situações que geram reacções de *stress* e as experiências traumáticas distantes (SEGESTROM, MILLER, 2004).

Por sua vez, Herbert e Cohen efectuaram uma meta-análise que incluiu trinta e nove estudos e agruparam os factores indutores de *stress* em (1) factores induzidos de curta duração (os quais terminam ao fim de alguns minutos), (2) factores indutores de *stress* que ocorrem naturalmente e têm uma duração relativamente breve (entre vários dias a um mês) e (3) factores indutores de *stress* que ocorrem naturalmente mas com duração de vários meses a anos (HERBERT, COHEN, 1993a).

Alguns estudos relativos aos efeitos do *stress* crónico no sistema imunitário avaliam o *stress* de acordo com os acontecimentos de vida diários num determinado período de tempo, como acontece no estudo de Burns e colaboradores (BURNS et al., 2002b), ou através de questionários que medem o nível de *stress*, ou mais propriamente de *distress*,

sentido pelo indivíduo, de que é exemplo o estudo de Moynihan e colaboradores (MOYNIHAM et al., 2004). Autores como Vedhara e Nott (VEDHARA, NOTT, 1996) encontraram associações entre *stress* e resposta imunitária apenas quando avaliaram o primeiro como resposta, e não quando o *stress* era avaliado como estímulo (ou seja, exposição a circunstâncias indutoras de *stress*). Pelo contrário, apesar de o *distress* estar dependente da avaliação individual e, portanto, nem todas as situações objectivas (estímulos) originarem reacções de *distress* nos indivíduos, Herbert e Cohen encontraram uma associação mais forte entre *stress* e alterações imunitárias quantitativas ou funcionais, *in vitro*, quando foram utilizadas situações objectivas para caracterizar a variável *stress* (HERBERT, COHEN, 1993a). Uma explicação possível poderá estar relacionada com a relação temporal mais precisa e próxima entre as medições da variável *stress* (como estímulo) e a determinação laboratorial das variáveis imunitárias.

A população em estudo tem sido maioritariamente constituída por jovens adultos saudáveis (SEGESTROM, MILLER, 2004), mas também por idosos, nomeadamente aqueles que prestam cuidados a familiares com doenças crónicas (GLASER et al., 2001; KIECOLT-GLASER, 1996; VEDHARA et al., 1999; VEDHARA et al., 2003; VITALIANO, ZHANG, SCANLAN, 2003). A existência de uma doença do sistema imunitário poderia eventualmente conduzir a alterações mais desorganizadas do sistema imunitário durante a exposição a factores indutores de *stress*, pelo que, nalguns estudos, a população tem sido constituída por doentes com patologias específicas, tais como asma (KANG et al., 1997), doenças auto-imunes (JACOBS et al., 2001), neoplasias (ARAGONA et al., 1996) e infecção pelo VIH (BOWER et al., 1998).

De acordo com alguns autores, a depressão parece estar associada a neutrofilia, a linfopenia, a diminuição do número e da actividade das células *Natural Killer* e ainda a redução da resposta proliferativa dos linfócitos a mitogénios (HERBERT, COHEN, 1993b; ZORILLA et al., 2001) as quais, de acordo com estes últimos autores, também são partilhadas pela exposição a factores indutores de *stress*. Contudo, alguns resultados destas duas meta-análises divergiram, nomeadamente em relação ao número de monócitos e à relação entre os linfócitos CD₄/CD₈.

Por sua vez, outros autores estudaram, em populações sujeitas a *stress* relacionado com o trabalho (GUCHT, FISCHLER, DEMANET, 1999; NAKANO et al., 1998; NAKATA

et al., 2000; YANG et al., 2002) ou a *burnout* (BARGELLINI et al., 2000; NAKAMURA et al., 1999), eventuais associações entre o *stress* e alteração do número ou da função de células imunitárias, *in vitro*.

Os parâmetros imunitários que têm sido investigados relativamente a uma eventual associação com o *stress* são vários e incluem contagens celulares e avaliação de funções das células imunitárias *in vitro* e *in vivo*. A nível exemplificativo refere-se que os estudos incluídos na meta-análise efectuada por Segerstrom e Miller avaliaram 292 parâmetros imunitários distintos, dos quais apenas uma minoria de parâmetros foi analisada em três ou mais estudos (SEGESTROM, MILLER, 2004). Os parâmetros mais vezes avaliados naqueles estudos foram a contagem de células *Natural Killer* (em 94 estudos), de linfócitos T *Helper* (em 90 estudos), de linfócitos T citotóxicos (em 81 estudos), a proliferação linfocitária estimulada pelos mitogénios fito-hemaglutinina (em 75 estudos), concanavalina A (em 39 estudos) e mitogénio *Pokeweed* (em 26 estudos).

Além daqueles parâmetros imunitários, outros parâmetros funcionais também têm sido estudados em humanos, nomeadamente o doseamento sérico de imunoglobulinas (ex. MCKINNON et al., 1989; ENDRESEN et al., 1992), de imunoglobulina A salivar (ex. BOSCH et al., 2002), de anticorpos após administração de antígenos (ex. MOYNIHAN et al., 2004) ou associados a vários vírus latentes (ex. GLASER et al., 1991), de citocinas (ex. GLASER et al., 2001), além da cicatrização de feridas (ex. GLASER et al., 1999) e da reacção de hipersensibilidade retardada (ex. SMITH et al., 2004a).

4.1. Stress e número das células imunitárias

A quantificação do número absoluto e do número relativo dos leucócitos parece ser importante, não só porque o organismo não pode responder adequadamente sem um número mínimo de células imunitárias, como também porque uma resposta imunitária adequada requer um equilíbrio entre os vários tipos de células envolvidas. Contudo, as alterações habitualmente encontradas nos estudos relativos à psiconeuroimunologia são muito discretas, pelo que a sua interpretação se torna difícil, uma vez que pequenas oscilações do número das células imunitárias no sangue não parecem ter repercussões na

saúde do indivíduo e são de significado indefinido (COHEN, HERBERT, 1996). Por outro lado, podem existir diversos mecanismos que expliquem uma diminuição do número de leucócitos no sangue periférico para além da redução da sua síntese, como é o exemplo da sua migração para determinados órgãos por redistribuição (HERBERT, COHEN, 1993a; PRUETT, 2003).

O momento da determinação dos parâmetros imunológicos, nomeadamente em relação à exposição ao factor indutor de *stress* e ao processo de *stress* em si, e também a outros factores como a hora do dia e o período do ano, podem ser determinantes, interferindo significativamente nos resultados encontrados e dificultando a sua interpretação. De facto, o sistema imunitário é um sistema dinâmico em que o número e a percentagem de leucócitos não são fixos, oscilando ao longo do tempo, pelo que é difícil atribuir algum significado às pequenas variações que possam ser detectadas nestes estudos.

Apesar de essas limitações, algumas meta-análises e muitos estudos em psiconeuroimunologia têm avaliado o número e a percentagem de leucócitos no sangue periférico, cujos resultados nem sempre têm sido concordantes, principalmente em relação à sua associação com o *stress* de duração prolongada.

De um modo geral, na meta-análise realizada por Herbert e Cohen, a qual incluiu trinta e oito estudos, o *stress* estava positivamente relacionado com o número de leucócitos circulantes e negativamente relacionado com os números de linfócitos B, T, T *Helper*, T citotóxicos e de linfócitos granulares, os quais incluem as células *Natural Killer*. A percentagem de linfócitos T, T *Helper* e T citotóxicos também estava diminuída (HERBERT, COHEN, 1993a).

Contudo, e conforme já foi referido, os efeitos na resposta imunitária do *stress* induzido experimentalmente (de muito curta duração) e do *stress* crónico, em situações da vida real, parecem ser distintos, pelo que devem ser analisados separadamente.

Relativamente à exposição a factores de *stress* induzidos e de curta duração (de alguns minutos), tais como falar em público, efectuar cálculo aritmético, tentar construir *puzzles* sem resolução e saltar de pára-quedas, o efeito mais consistente detectado na meta-análise de Segestrom e Miller foi o aumento do número das células *Natural Killer* e dos

linfócitos granulares no sangue periférico, enquanto que as células B e as células T *Helper* revelaram apenas alterações mínimas (SEGESTROM, MILLER, 2004). Kiecolt-Glaser e colaboradores também encontraram aumento das células *Natural Killer* em quatro de cinco estudos relativos à exposição a diferentes factores indutores de *stress* agudo (KIECOLT-GLASER et al., 1992).

Ainda em relação aos efeitos do *stress* agudo, os linfócitos T citotóxicos (os quais possuem o receptor celular CD₈), parecem aumentar, pelo que a relação CD₄/CD₈ fica reduzida (BROSSCHOT et al., 1992; HERBERT, COHEN, 1993a; NALIBOFF et al., 1991; SEGESTROM, MILLER, 2004; ZORRILLA et al., 2001). No entanto, de acordo com Segestrom e Miller, o aumento encontrado poderá dever-se, simplesmente, ao aumento das células *Natural Killer*, relacionadas com a imunidade natural, uma vez que estas células também podem apresentar o receptor CD₈ e poucos estudos avaliaram concomitantemente o receptor CD₃, o qual está ausente nas células *Natural Killer* mas presentes nos linfócitos T citotóxicos (SEGESTROM, MILLER, 2004).

O aumento do número de células sistematicamente encontrado após exposição a factores indutores de *stress* induzidos de muito curta duração, em especial das células *Natural Killer*, parece relacionar-se com a redistribuição destas células para a corrente sanguínea a partir dos órgãos de armazenamento, eventualmente mediada por hormonas como as catecolaminas (DHABHAR, 2002; KIECOLT-GLASER et al., 1992; NALIBOFF et al., 1991; SEGESTROM, MILLER, 2004).

Ao contrário da exposição a factores indutores de *stress* induzidos e de duração de apenas alguns minutos, os resultados dos estudos relativos à exposição a factores indutores de *stress* naturais, de duração mais prolongada, apresentam algumas divergências, o que poderá relacionar-se com problemas metodológicos inerentes às situações em estudo.

A meta-análise de Segerstrom e Miller não encontrou alterações significativas no número de células imunitárias sanguíneas em indivíduos expostos a factores indutores de *stress* de duração de algumas semanas, que incluíram predominantemente estudantes submetidos a exames académicos. O mesmo se verificou em relação à exposição a factores indutores de *stress* com uma duração mais longa, tais como a prestação de

cuidados a cônjuges com demência, o desemprego e a presença de uma deficiência (SEGESTROM, MILLER, 2004).

Porém, as meta-análises realizadas por Herbert e colaboradores e por Zorrilla e colaboradores detectaram uma redução do número de linfócitos T citotóxicos em populações expostas a factores indutores de *stress* naturais de duração de algumas semanas ou superior (HERBERT, COHEN, 1993a; ZORRILLA et al., 2001), assim como do número de células *Natural Killer* (ZORILLA et al., 2001). Entre nós, Mendes (MENDES, 2002) encontrou uma diminuição da hemoglobina, dos eritrócitos e do hematócrito, provavelmente por hemodiluição, além de um aumento do número de monócitos, em alunos de enfermagem, após um período de seis semanas em que decorreram provas académicas.

Relativamente à influência do *stress* crónico relacionado com o trabalho, foi encontrada uma associação entre níveis elevados de *stress* e uma diminuição do número de células *Natural Killer* (GUCHT, FISCHLER, DEMANET, 1999; NAKATA et al., 2000). No entanto, os resultados destes dois estudos divergiram quanto ao sentido da associação entre o *stress* e o número de células CD₄ activadas. Um estudo relativo ao *burnout* encontrou uma associação positiva entre o elevado nível de realização profissional e o número de linfócitos totais e de linfócitos CD₃, CD₄ e CD₈ em jovens médicos (BARGELLINI et al., 2000), enquanto que outro grupo de investigadores detectou uma associação negativa entre a despersonalização e o número de células *Natural Killer* (NAKAMURA et al., 1999). De acordo com Miyazaki e colaboradores, a percepção de possuir um bom suporte social em situações de *stress* pode ter um efeito positivo no número de células *Natural Killer* (MIYAZAKI et al., 2003).

4.2. Stress e alteração das funções celulares *in vitro*

Os estudos relacionados com os testes funcionais *in vitro* incluem, na sua maioria, as respostas proliferativas dos linfócitos a mitogénios e a actividade citotóxica das células *Natural Killer*. Estes estudos funcionais são importantes, uma vez que a resposta proliferativa em presença de antigénios é uma componente essencial da resposta

imunitária. Contudo, a proliferação em presença dos mitogénios utilizados é policlonal e, portanto, não permite avaliar subpopulações mais específicas de linfócitos, além de que as respostas *in vivo* nem sempre poderão ser extrapoladas a partir das respostas *in vitro*.

Tal como referido relativamente à alteração do número de células imunitárias na corrente sanguínea relacionada com o *stress*, os efeitos do *stress* agudo e crónico nas funções celulares *in vitro* tendem a ser distintos. Assim, após exposição a factores indutores de *stress* induzidos e de duração muito curta (de alguns minutos), a função citotóxica das células *Natural Killer* tende a aumentar, embora essa exacerbação se possa apenas dever ao aumento do número de células *Natural Killer*. Pelo contrário, as respostas proliferativas dos linfócitos aos mitogénios diminuem (SEGESTROM, MILLER, 2004, KIECOLT-GLASER et al., 1992; COHEN, HERBERT, 1996).

Características da personalidade, tais como personalidade ansiosa, parecem influenciar a interpretação de um factor indutor de *stress* agudo como sendo particularmente indutora de *stress*, constituindo uma verdadeira ameaça para o indivíduo. Wadee e colaboradores encontraram, em estudantes ansiosos sujeitos a um factor indutor de *stress* agudo, aumento das funções fagocíticas precoces (nos primeiros 10 minutos), além da diminuição da proliferação dos linfócitos em resposta a mitogénios (WADEE et al., 2001). Por outro lado, outros autores detectaram que a realização de provas académicas por estudantes com grande estabilidade emocional e pouco ansiosos se associava a um aumento da actividade das células *Natural Killer*, enquanto que estudantes muito ansiosos apresentavam diminuição da actividade destas células (BORELLA et al., 1999).

Por sua vez, a exposição, durante algumas semanas, a factores indutores de *stress* naturais, parece estar associada à diminuição da resposta proliferativa das células T e da resposta citotóxica das células *Natural Killer*, alterações estas que parecem ser mais acentuadas em indivíduos mais idosos (SEGESTROM, MILLER, 2004). Estudos como o de Glaser e colaboradores, além de outras meta-análises, também detectaram diminuição da resposta citotóxica das células *Natural Killer* após exposição a este grupo de factores indutores de *stress* (GLASER et al., 1986; HERBERT, COHEN, 1993a; ZORRILLA et al., 2001).

Relativamente à exposição a factores indutores de *stress* naturais e de longa duração (factores indutores de *stress* crónico), tais como a prestação de cuidados a familiares com demência, o desemprego, a presença de uma deficiência e a existência de um familiar próximo gravemente doente, foi encontrada uma redução de quase todos os parâmetros funcionais, nomeadamente da citotoxicidade das células *Natural Killer* (ESTERLING et al., 1994; HERBERT, COHEN, 1993a; SEGERSTROM, MILLER, 2004; ZORRILLA et al., 2001) e da proliferação mitogénica dos linfócitos (HERBERT, COHEN, 1993a; SEGERSTROM, MILLER, 2004; ZORRILLA et al., 2001).

Por sua vez, Nakamura e colaboradores encontraram uma associação negativa entre o componente de despersonalização do *burnout* e a actividade das células *Natural Killer* (NAKAMURA et al., 1999).

No seu conjunto, os estudos que foram incluídos na meta-análise de Segerstrom e Miller relativos à sequência de acontecimentos que originam reacções de *stress*, não indicaram um padrão robusto de respostas imunitárias com este grupo de factores indutores de *stress*. Este incluiu factores indutores de *stress* como a morte do marido em mulheres idosas, ser vítima de desastre ou prestar socorros a acidentados e ser submetido a uma biópsia mamária cujo resultado foi positivo para neoplasia (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Porém, relativamente ao luto por morte do marido, verificou-se uma associação inversa com a citotoxicidade das células *Natural Killer* (SEGERSTROM, MILLER, 2004), tal como encontrado por Irwin e colaboradores (IRWIN et al., 1987). Por sua vez, Kiecolt-Glaser e colaboradores encontraram alterações de diversos parâmetros imunitários, não apenas funcionais mas também quantitativas, em divorciadas há menos de um ano (KIECOLT- GLASER et al., 1987b).

Os resultados da meta-análise de Segerstrom e Miller não detectaram associação entre alterações de parâmetros imunitários e a vivência anterior de uma experiência traumática, nomeadamente ter estado na guerra ou ter sofrido de abuso sexual (factor indutor de *stress* distante). No entanto, o único parâmetro avaliado de forma sistemática foi a citotoxicidade das células *Natural Killer* (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

4.3. *Stress* e produção de citocinas

Recentemente, tem sido postulado que o *stress* de duração relativamente prolongada poderá alterar os padrões de secreção de citocinas originando uma desregulação da resposta imunológica, com aumento das citocinas produzidas pelos linfócitos TH₂ (IL₄, IL₅, IL₆, IL₁₀ e IL₁₃), em detrimento das produzidas pelos linfócitos TH₁ (nomeadamente IFN_γ, IL₂, TNF_β). Esta desregulação foi sugerida em estudantes, durante o período de realização de exames académicos (ex. MARSHALL et al., 1998), e também em prestadores de cuidados a cônjuges com demência (ex. GLASER et al., 2001).

A meta-análise de Segerstrom e Miller revelou que a exposição a factores indutores de *stress* naturais e de duração de algumas semanas estava associada a alterações na produção de citocinas, indicando uma mudança das citocinas dos linfócitos TH₁ (com a consequente redução de IFN_γ, que estimula não só a imunidade natural, aumentando a citotoxicidade, como também a imunidade celular) para as citocinas dos linfócitos TH₂. Estas incluem, entre outras alterações da produção de citocinas, o aumento da IL₆ (que também estimula a imunidade natural embora através do mecanismo inflamatório, e também a imunidade humoral) e o aumento da IL₁₀, a qual inibe a produção de citocinas pelos linfócitos TH₁ (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Entre nós, Mendes realizou um estudo constituído por dois ensaios, em alunos de enfermagem do primeiro ano, sujeitos a exames académicos (MENDES, 2002). Os dois pontos de avaliação efectuaram-se aproximadamente com 6 semanas de intervalo, no qual se realizaram as provas escritas académicas. A autora encontrou alterações no nível de IL₆ entre as duas avaliações nos dois ensaios mas, curiosamente, em sentidos contrários, o que eventualmente poderia estar associado à realização de um programa de aprendizagem no primeiro ensaio, no qual o sentido da alteração da IL₆ foi o da sua diminuição. Apesar de, no primeiro ensaio, não haver diferença estatisticamente significativa entre os níveis de IL₆ no grupo submetido ao programa comparativamente ao grupo de controlo, os níveis eram mais baixos no primeiro grupo e a expectativa de poder efectuar o programa poderia ter funcionado como efeito placebo no outro grupo. No segundo ensaio, no qual não foi efectuado nenhum programa de aprendizagem para lidar com o *stress*, os níveis de IL₆ aumentaram relativamente ao primeiro ponto de

medição, estando associados a sintomatologia depressiva pouco acentuada e também a factores individuais como a auto-responsabilização e o medo das consequências.

O *stress* crónico pode alterar a capacidade do sistema imunitário responder aos sinais hormonais que cessam a inflamação. Miller e colaboradores encontraram, em pais de crianças com neoplasias que tinham níveis elevados de *distress*, uma diminuição da capacidade de glicocorticóides sintéticos suprimirem a síntese de IL₆, *in vitro* (MILLER, COHEN, RITCHEY, 2002). Por sua vez, Kiecolt-Glaser e colaboradores encontraram aumentos médios de IL₆ quatro vezes superiores ao longo de seis anos em indivíduos que prestavam cuidados a cônjuges com demência comparativamente ao grupo controlo (KIECOLT-GLASER et al., 2003).

Glaser e colaboradores efectuaram um estudo prospectivo com indivíduos que prestavam cuidados a cônjuges com demência (factor indutor de *stress* de natureza crónica) e apesar de não encontrarem diferença nas células que expressavam IFN γ , a percentagem de linfócitos que expressavam IL₁₀ era superior nos prestadores de cuidados relativamente aos controlos (GLASER et al., 2001), enquanto que Nakano e colaboradores encontraram uma diminuição da produção de IL₂ e um aumento da IL₄ induzida pela fito-hemaglutinina em taxistas sujeitos a uma crise económica, comparativamente ao grupo controlo (NAKANO et al., 1998).

4.4. *Stress* e alterações nas citocinas pró-inflamatórias implicadas na cicatrização de feridas

A cicatrização de feridas implica uma fase inflamatória inicial, na qual ocorre vasoconstrição, coagulação sanguínea e activação plaquetária com libertação de factores de crescimento derivados das plaquetas. Subsequentemente, células sanguíneas, como os neutrófilos e os monócitos, migram para o local da ferida, iniciando o processo de proliferação através do recrutamento e replicação de outras células necessárias para a regeneração tecidual e crescimento de capilares (GLASER et al., 1999).

As citocinas pró-inflamatórias IL₁, IL₈ e TNF_α parecem ser essenciais para o processo de cicatrização de feridas. A IL₁, por exemplo, exerce diversas acções, tais como o recrutamento e activação celulares, a regulação da produção, a libertação e activação de metaloproteinases que são importantes na remodelação da ferida, a regulação da quimiotaxia dos fibroblastos e da produção de colagénio e o estímulo da produção de outras interleucinas que participam na cicatrização de feridas, nomeadamente a IL₂, a IL₆ e a IL₈. Deste modo, as desregulações das citocinas pró-inflamatórias parecem ter consequências adversas naquele processo (GLASER et al., 1999; KIECOLT-GLASER et al., 1995).

Kiecolt-Glaser e colaboradores detectaram que as mulheres que prestavam cuidados a cônjuges com demência demoravam vinte e quatro por cento mais tempo a cicatrizar uma ferida do que o grupo controlo, além de que os seus leucócitos sanguíneos produziam menos IL_{1β} em resposta à estimulação com lipopolissacáridos, sugerindo que a produção local desta citocina pelos leucócitos pudesse ser um mecanismo imunológico possível para explicar as diferenças observadas no processo de cicatrização (KIECOLT-GLASER et al., 1995).

Noutros estudos, a variável *stress* crónico foi avaliada através de questionários (Escala de *stress* percebido e GHQ) (EBRECHT et al., 2004; GLASER et al., 1999). Ebrecht e colaboradores estudaram vinte e quatro homens adultos, não fumadores, e encontraram uma associação negativa entre o nível de *stress* no momento da biópsia e a rapidez na cicatrização da ferida, além de uma elevação do nível de cortisol ao acordar nos indivíduos com uma cicatrização mais lenta (EBRECHT et al., 2004). Por sua vez, Glaser e colaboradores detectaram níveis inferiores de IL_{1α} e de IL₈ no local da ferida, em mulheres que tinham níveis mais elevados de *stress* (GLASER et al., 1999).

A recuperação da barreira cutânea foi mais lenta nos períodos em que um grupo de estudantes apresentou maior nível de *stress* percebido, comparativamente aos períodos de *stress* reduzido (GARG et al., 2001).

4.5. *Stress* e alterações nos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada

A resposta imunitária celular *in vivo* pode ser avaliada através de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada utilizando, por exemplo, o multitest^R (Mérieux, France), que engloba sete antigénios ubiquitários (tétano, difteria, *Streptococcus*, tuberculina, *Candida*, *Tricophyton* e *Proteus*). Uma vez que podem ocorrer exposições anteriores naturais àqueles antigénios, a interpretação da relação entre *distress* e a resposta de hipersensibilidade retardada aos mesmos pode estar dificultada.

Apesar disso, Vedhara e Nott encontraram menores respostas de hipersensibilidade retardada após aplicação do multisteste em estudantes com elevados níveis de *stress*, quando comparados aos que tinham níveis de *stress* reduzidos (VEDHARA, NOTT, 1996). Por sua vez, Pariante e colaboradores verificaram, entre quarenta e oito mulheres, que aquelas que apresentavam menores níveis de ansiedade avaliada através de um questionário, tinham uma resposta de hipersensibilidade retardada superior no multisteste (PARIANTE et al., 1994). Contudo, essa associação não foi identificada nos indivíduos do sexo masculino.

Apesar de poucos estudos referirem uma diferença entre sexos na imunossupressão relacionada com o *stress*, estudos como o de McDade e colaboradores, que determinaram a imunidade mediada por células avaliando o nível de anticorpos relativamente ao EBV, também a encontraram (McDADE et al., 2000). Do mesmo modo, Kiecolt-Glaser e colaboradores referiram alterações fisiológicas hormonais e imunitárias mais acentuadas em mulheres sujeitas a conflitos conjugais, comparativamente aos homens (KIECOLT-GLASER et al., 1998).

A imunização de indivíduos com um antigénio novo como o KLH, que consiste numa proteína purificada derivada da hemolinfa de um molusco marinho, e a posterior avaliação da hipersensibilidade retardada a este antigénio, poderá indicar a competência celular imunitária e possibilitar o estudo da sua relação com o *stress*. Smith e colaboradores encontraram uma menor resposta de hipersensibilidade retardada ao KLH, avaliada três semanas após imunização por teste cutâneo, em estudantes com níveis

elevados de *stress* no momento da imunização, comparativamente à resposta obtida em estudantes com reduzidos níveis de *stress* (SMITH et al., 2004a; SMITH et al., 2004b).

4.6. *Stress* e reactivação de vírus latentes

A maioria dos indivíduos adultos já esteve exposta a determinados vírus, nomeadamente a *Herpes Virus* que, após a exposição, permanecem num estado latente no organismo, em presença de uma função imunitária adequada mediada por células. A imunossupressão permite a estes vírus sofrer replicação, criando antigénios reconhecidos pelo sistema imunitário, o qual sintetiza anticorpos específicos. Títulos elevados de anticorpos contra vírus latentes são habitualmente interpretados como uma resposta imunitária deficiente, mediada por células, uma vez que indicam elevada replicação viral (HERBERT, COHEN, 1993a; McDADE, 2000).

Vários estudos têm avaliado os títulos de anticorpos (ac) contra vírus latentes, nomeadamente contra o EBV, o *Herpes Simplex* tipo 1 (HSV₁) e o *Citomegalovirus* (CMV), e a sua relação com exposição a factores indutores de *stress* como exames académicos e níveis de *stress* percebido. De uma forma global, as situações de *stress* não induzido de duração relativamente prolongada parecem associar-se a títulos elevados de anticorpos contra vírus latentes, principalmente em relação aos anticorpos contra o EBV, tal como encontrado em duas meta-análises (HERBERT, COHEN, 1993a; ZORILLA et al., 2001) e em estudos de revisão (STONE, BOVBJERG, 1994). Contudo, nem todos os estudos obtiveram resultados semelhantes.

Estudos como os de Glaser e colaboradores encontraram uma associação entre níveis elevados de *stress* em estudantes submetidos a exames académicos (duração de algumas semanas) e: (1) os títulos de anticorpos IgG contra o antigénio da capsíde viral (*Virus capsíde antigen* - VCA) do EBV (GLASER et al., 1985; GLASER et al., 1991); (2) os títulos de anticorpos IgG contra o HSV₁ e (3) os títulos de anticorpos IgG contra o CMV (GLASER et al., 1985). Pelo contrário, o título de anticorpos IgG contra o vírus da poliomielite, que não é um vírus latente, não sofreu qualquer alteração.

Também McKinnon e colaboradores (McKINNON et al., 1989) encontraram resultados semelhantes. Estes autores estudaram a relação entre *stress* e o título de anticorpos contra vírus latentes num grupo de indivíduos que viviam próximo de uma central nuclear, tendo verificado que os indivíduos que apresentavam maiores níveis de *stress* tinham títulos mais elevados de anticorpos IgG HSV₁ e de anticorpos IgG CMV (embora estes últimos sem diferença estatisticamente significativa), não existindo diferenças relativamente aos anticorpos IgG contra o vírus da rubéola.

Porém, Lee e colaboradores avaliaram os níveis de *stress* e os títulos de anticorpos IgG EBV-VCA numa amostra de cadetes da Força Aérea, antes e ao fim de quatro semanas de um período básico de treino com elevados níveis de exigência física e psicológica, não encontrando associação entre aquelas duas variáveis (LEE et al., 1992).

Apesar de algumas discordâncias de resultados, a meta-análise realizada por Segerstrom e Miller sugere que a exposição a factores indutores de *stress* naturais e de duração de algumas semanas, especialmente exames académicos, assim como ao conjunto de acontecimentos geradores de reacções sequenciais de *stress*, estão associadas a um aumento da produção de anticorpos contra vírus latentes, particularmente contra o EBV (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

Alguns estudos também encontraram aquela associação em idosos que prestavam cuidados a familiares com demência (KIECOLT-GLASER et al., 1987a) e em indivíduos com problemas conjugais (KIECOLT-GLASER et al., 1987b). Contudo, enquanto que a meta-análise de Herbert e Cohen detectou uma forte associação entre a exposição a factores indutores de *stress* crónico ou de longa duração e os títulos de IgG EBV-VCA (HERBERT, COHEN, 1993a), a meta-análise de Segerstrom e Miller não encontrou uma associação com significado estatístico (SEGERSTROM, MILLER, 2004).

4.7. *Stress* e níveis de imunoglobulinas

Diversos estudos analisaram os níveis séricos das classes de imunoglobulinas em indivíduos sujeitos a *stress* (ENDRESEN et al., 1992; LINN, LINN, JENSEN, 1981; MCKINNON et al., 1989; URSIN et al., 1984; VASSEND, HALVORSEN, 1987), cuja interpretação apresenta algumas dificuldades, uma vez que níveis séricos totais de imunoglobulinas dificilmente reflectirão a actividade dos anticorpos específicos de determinados antígenos. Globalmente, não parece haver evidência de que o *stress* possa induzir alterações nas classes de imunoglobulinas (STONE, BOVBJERG, 1994).

Esses estudos não encontraram associação entre o *stress* e os níveis séricos de imunoglobulinas, à excepção dos níveis de IgM, que estavam aumentados em dois desses estudos (VASSEND, HALVORSEN, 1987; ENDRESEN et al., 1992) e reduzidos num outro (URSIN et al., 1984). Por sua vez, a meta-análise realizada por Herbert e Cohen encontrou uma associação negativa entre o *stress* e os níveis séricos de Ig M (HERBERT, COHEN, 1993a).

A IgA é o anticorpo dominante na saliva e em todas as superfícies mucosas, onde actua como primeira linha de defesa, ligando-se a determinados antígenos, tais como agentes microbianos e toxinas. A IgA salivar é produzida pelos linfócitos B provenientes do tecido linfóide associado às mucosas (MALT- *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) os quais, após exposição antigénica, migram para as glândulas exócrinas, incluindo as glândulas salivares. A função dessas glândulas é controlada pelos dois ramos do sistema nervoso autónomo, que exercem efeitos relativamente independentes (BOSCH et al., 2002).

A revisão efectuada por Bosch e colaboradores incluiu estudos que analisaram a associação entre a concentração de Ig A salivar e o *stress* percebido avaliado de várias formas (ou a exposição a situações indutoras de *stress* de curta e de longa duração) (BOSCH et al., 2002). Estes autores identificaram alguns problemas metodológicos em diversos estudos, que podem ser parcialmente responsáveis por discrepâncias nos resultados. Entre eles, referem a falta de controlo da hora da colheita (a secreção de IgA salivar possui um ritmo diurno) e a dificuldade na definição de factores indutores de

stress como os exames académicos. É que neste caso poderá ser considerado o exame em si mesmo (duração de alguns minutos) ou o período de exames (duração de algumas semanas). Relevam ainda o facto de alguns estudos apenas referirem a concentração de IgA na saliva, sem ter em consideração o volume total de saliva produzida num dado período de tempo. Esta última dificuldade foi também referida por Herbert e Cohen (HERBERT, COHEN, 1993a).

De um modo geral, os estudos sugerem um aumento do nível salivar desta imunoglobulina com a exposição a factores indutores de *stress* de curta duração (BOOTH, 2000; BOSCH et al., 2002; SEGERSTROM, MILLER, 2004) e, pelo contrário, uma diminuição do nível de IgA associada aos factores indutores de *stress* de longa duração ou ao *stress* crónico (BOOTH, 2000; BOSCH et al., 2002; HERBERT, COHEN, 1993a).

Yang e colaboradores avaliaram o nível de *stress* percebido em 132 enfermeiros de serviços de urgência e de enfermarias e encontraram um nível de *stress* mais elevado nos primeiros. O nível de *stress* estava inversamente relacionado com a taxa de secreção de IgA salivar e de lisozima (YANG et al. 2002).

4.8. *Stress* e produção de anticorpos em resposta à administração de antígenos

No homem, o *stress* psicológico parece modificar a produção de anticorpos através de alterações comportamentais ou neurobiológicas interferindo, possivelmente, nas concentrações plasmáticas e tecidulares de várias hormonas e peptídeos que se ligam a receptores de células do sistema imunitário, inclusive de células que participam na síntese de anticorpos (COHEN, MILLER, RABIN, 2001).

Tal como na resposta imunológica mediada por células, diversos factores parecem influenciar a relação entre *stress* e a resposta imunitária mediada por anticorpos. De acordo com alguns autores, e baseados em estudos realizados em animais, o tipo de factor indutor de *stress* (psicossocial ou físico), a sua duração, o momento da exposição ao factor indutor de *stress* relativamente à inoculação do antígeno, a via de imunização,

a estação do ano em que decorre a exposição antigénica, e a própria resposta individual ao factor indutor de *stress*, são alguns dos factores que parecem condicionar respostas diferentes, nomeadamente a nível da activação/inibição dos linfócitos B ou da sua síntese (BOOTH, 2000; BURNS, 2004). Os efeitos na resposta mediada por anticorpos parecem ocorrer como parte de uma rede bidireccional extremamente complexa de interações entre o sistema imunológico e o sistema nervoso e não como uma relação causa-efeito, unidireccional.

A nível exemplificativo, estudos experimentais em ratinhos submetidos a factores indutores de *stress* de natureza física (como ausência de descanso e exposição ao frio), encontraram um aumento da produção primária de anticorpos IgM e IgG quando o factor indutor de *stress* se mantinha entre duas horas a dois dias, o que já não se verificava quando a sua duração média era superior. Por outro lado, em animais submetidos a factores indutores de *stress* de natureza física, verificou-se que a resposta de anticorpos era superior na Primavera e no Verão relativamente ao Outono e ao Inverno (BOOTH, 2000).

Diversos estudos realizados em humanos têm utilizado antigénios proteicos, tais como a albumina de coelho (STONE et al., 1987; STONE et al., 1994), o antigénio KLH (SMITH et al., 2002; SNYDER, ROGHMANN, SIGAL, 1990), o antigénio de superfície do vírus da hepatite B (BURNS et al., 2002b; GLASER et al., 1992; JABAIIJ et al., 1993; JABAIIJ et al., 1996; PETRIE et al., 1995; PETRY et al., 1991), o vírus atenuado da rubéola (MORAG et al., 1999) e antigénios do vírus *Influenza* (BOVBJERG, MANNE, GROSS, 1990; BURNS et al., 2002c; BURNS, 2003 a; GLASER et al., 1998; KIECOLT-GLASER et al., 1996; LARSON, TREANOR, ADER, 2002; MILLER et al., 2004; MOYNIHAN et al., 2004; PHILIPS et al., 2005 a; PHILIPS et al., 2005 b; PRESSMAN et al., 2002; PRESSMAN et al., 2005; ROSENKRANZ et al., 2003; STETLER, CHEN, MILLER, 2006; VEDHARA et al., 1999; VEDHARA et al., 2003).

Outros estudos utilizaram antigénios polissacáridos do pneumococo (BOYCE et al., 1995; GLASER et al. 2000) e antigénios polissacáridos conjugados com uma proteína, como é o caso da vacina conjugada contra a meningite C (BURNS et al., 2002a; PHILIPS et al., 2005 a).

Vários dos estudos citados identificaram uma associação entre *stress* psicológico e resposta humoral à imunização. Uma meta-análise, que incluiu vinte e três estudos realizados com idosos que prestavam cuidados a cônjuges com demência, encontrou que a exposição a este factor indutor de *stress* estava associada a uma menor resposta de anticorpos após administração de antígenos (VITALIANO, ZHANG, SCANLAN, 2003).

Tal como referido para os estudos realizados em animais, a duração do factor indutor de *stress* e do próprio processo de *stress* parecem ser determinantes no estabelecimento do sentido e da intensidade da associação entre *stress* e resposta de anticorpos à administração de antígenos, a qual parece ser mais consistente em relação à resposta secundária (BOOTH, 2000; COHEN, MILLER, RABIN, 2001), embora estudos como o de Morag e colaboradores tenham encontrado uma associação entre níveis de *stress* e resposta primária à vacinação (MORAG et al., 1999). Estudos como o de Glaser e colaboradores (GLASER et al., 2000) sugerem ser particularmente importante avaliar o título de anticorpos ao longo do tempo através da realização de estudos longitudinais, de modo a detectar pequenas alterações na cinética dos anticorpos séricos, associadas ao *stress* crónico.

Em alguns estudos, os participantes foram imunizados com proteínas não patogénicas como a albumina de coelho, para avaliar a produção específica de anticorpos relativamente ao antígeno administrado. Os autores administraram esse antígeno, por via oral, todas as manhãs, durante seis semanas (STONE et al., 1987; STONE et al., 1994) e avaliaram os títulos de anticorpos específicos, o humor diário (STONE, 1987) e os acontecimentos de vida (STONE et al., 1994). Estes autores encontraram uma associação entre o humor positivo (STONE et al., 1987) ou os acontecimentos positivos de vida (STONE et al., 1994) e a resposta aumentada de IgA salivar. Ao contrário, o humor negativo (STONE et al., 1987) e os acontecimentos negativos de vida (STONE et al., 1994) associaram-se à resposta diminuída de IgA salivar.

A proteína KLH é uma proteína relativamente à qual é muito improvável que o homem tenha tido contacto anterior, pois é uma proteína responsável pelo transporte de oxigénio no sangue de uma cobra marinha. Deste modo, a resposta imunitária após inoculação deste antígeno será certamente uma resposta primária. Snyder e colaboradores

inocularam-no, em oitenta e nove mulheres, e mediram o título de anticorpos no dia da inoculação, três semanas e oito semanas após a mesma. Avaliaram ainda os acontecimentos de vida, os aborrecimentos diários e o afecto negativo e positivo na data da inoculação e oito semanas depois. Os autores encontraram uma associação entre menor número de acontecimentos de vida positivos prévios à vacinação e concentrações inferiores de anticorpos, às oito semanas (SNYDER, ROGHMANN, SIGAL, 1990). Um estudo mais recente que utilizou este mesmo antigénio não encontrou qualquer relação entre o estado de humor e o título de anticorpos específicos às três semanas (SMITH et al., 2002).

4.8.1. Alguns estudos que avaliam a associação entre *stress* e resposta à vacina contra a hepatite B

A resposta imunitária à inoculação de vacinas parece constituir um modelo com particular interesse clínico. Estudos como os de Glaser e colaboradores (GLASER et al., 1992) e de Petrie e colaboradores (PETRIE et al., 1995) utilizaram uma dose da vacina contra a hepatite B para avaliar a relação entre *stress* e resposta primária à vacinação. Em qualquer destes estudos realizados com estudantes de medicina, não foi encontrada relação entre a resposta primária de anticorpos (avaliados aproximadamente um mês após a inoculação da vacina) e os níveis de *stress* psicológico na data da vacinação.

Contudo, Glaser e colaboradores (GLASER et al., 1992) encontraram menor número de casos de seroconversão pela vacina contra a hepatite B em quarenta e oito estudantes que apresentaram elevados níveis de *stress* percebido e de ansiedade, avaliados como a média verificada nos três blocos de exames (nas datas em que foram administradas as três doses de vacina aos zero, um e seis meses). Para a caracterização do *stress*, os mesmos autores utilizaram uma escala de tensão-ansiedade aplicada imediatamente antes da primeira inoculação e uma escala de *stress* percebido, na segunda e terceira inoculações. Burns e colaboradores (BURNS et al., 2003) sugerem que os resultados obtidos longitudinalmente nos três questionários possam revelar uma tendência para apresentar níveis elevados de *stress* e de ansiedade e tenham sido, por isso, mais sensíveis na determinação dos indivíduos com *stress* do que apenas os questionários da

avaliação inicial, quando considerados isoladamente. Assim, e apesar desse ponto de medição parecer ser o mais importante para a associação com a seroconversão após a primeira dose da vacina, esta só foi detectada quando foram considerados os três questionários em conjunto.

No estudo de Petrie e colaboradores (PETRIE et al., 1995), os autores realizaram uma acção de intervenção emocional para reduzir o *stress* antes da primeira imunização e aproximadamente um mês após. Quarenta estudantes foram aleatorizados e um dos grupos escrevia sobre um acontecimento traumático pessoal enquanto que o outro grupo escrevia sobre um assunto banal. Os autores não encontraram diferenças no título de anticorpos nos dois grupos, um mês depois da primeira inoculação. Contudo, este estudo não avaliou o nível de *stress* propriamente dito, tendo partido do pressuposto que o grupo em que foi efectuada a intervenção teria menor nível de *stress*.

Relativamente ao estudo da associação entre o *stress* psicológico e a resposta imunitária a mais do que uma inoculação da vacina contra a hepatite B, os resultados dos diversos estudos são muito variáveis. Na verdade, entre outras limitações metodológicas, verifica-se uma grande heterogeneidade da caracterização da variável *stress* entre os vários estudos, além de diferentes períodos de tempo entre as avaliações de *stress* e da resposta imunitária à vacinação, factores que poderão dificultar a sua comparação.

Marsland e colaboradores, por exemplo, avaliaram o nível de *stress* e o título de anticorpos três meses após a segunda imunização com a vacina contra a hepatite B em oitenta e quatro estudantes universitários, tendo encontrado uma associação entre afecto negativo (neuroticismo ou instabilidade emocional) e títulos reduzidos de anticorpos, apesar de não terem encontrado qualquer relação com os acontecimentos de vida e com o *stress* percebido (MARSLAND et al., 2001).

Por sua vez, Jabaaij e colaboradores (JABAAIJ et al., 1993) encontraram uma associação negativa entre o título de anticorpos, determinado sete meses após o início de uma série de três inoculações daquela vacina, e o índice de *stress* aos dois meses, em noventa e cinco estudantes de medicina. A caracterização do *stress* neste estudo foi efectuada através de uma combinação de uma *checklist* de problemas diários e uma avaliação de sintomas psicossomáticos. Entretanto Petry e colaboradores (PETRY et al.,

1991) encontraram, em oitenta e dois estudantes universitários, uma associação positiva entre vários índices de *stress* (acontecimentos de vida indutores de *stress*, irascibilidade, depressão e ansiedade), avaliados no dia da terceira inoculação e o título de anticorpos avaliado três meses depois.

Porém, um outro estudo que também efectuou as três inoculações da vacina contra a hepatite B a sessenta e oito estudantes, não encontrou relação entre acontecimentos de vida *minor* ou afecto negativo e o título de anticorpos específicos, avaliados um mês após a segunda inoculação, na data da terceira inoculação e um mês após esta (JABAIIJ et al., 1996).

É de salientar que os dois estudos realizados por Jabaaij e colaboradores utilizaram vacinas com doses de antígenos diferentes, o que eventualmente também poderá estar na origem das diferenças nos resultados obtidos.

Burns e colaboradores (BURNS et al., 2002b) dividiram duzentos e sessenta estudantes em dois grupos: os vacinados há menos de um ano e os vacinados há mais de um ano. No grupo com vacinação mais recente não encontraram qualquer associação entre *stress* e o título de anticorpos. Contudo, no grupo de vacinados há mais de um ano, os estudantes que referiram maior número de acontecimentos indutores de *stress* no último ano apresentaram uma probabilidade duas vezes e meia superior de ter títulos mais reduzidos de anticorpos. Este estudo parece sugerir que os factores psicológicos possam ter influência na deterioração da protecção imunitária mas, o grupo de estudantes que já estava vacinado há mais de um ano era muito maior que o grupo recentemente vacinado, pelo que a detecção de efeitos poderá estar relacionada com esse facto. Além do mais, tratou-se de um estudo transversal.

4.8.2. Alguns estudos que avaliam a associação entre *stress* e resposta à vacina contra a rubéola

Morag e colaboradores (MORAG et al., 1999) aplicaram diversas avaliações psicológicas (relacionadas com a instabilidade emocional, a ansiedade e a auto-estima) a duzentas e quarenta raparigas, previamente à vacinação com o vírus atenuado da rubéola. Os autores avaliaram também os títulos de anticorpos antes da vacinação e dez semanas e meia após a sua administração. Nas raparigas que eram seronegativas antes da vacinação, níveis de ansiedade e de instabilidade emocional mais elevados, além de uma menor auto-estima, estavam associados a uma menor resposta primária à vacinação, enquanto que esta associação não se verificava naquelas que já tinham anticorpos prévios à vacinação. Este trabalho sugere uma associação entre *stress* e resposta primária ao antígeno da rubéola.

4.8.3. Alguns estudos que avaliam a associação entre *stress* e resposta à vacina antipneumocócica

A resposta de anticorpos a uma proteína é uma resposta timo-dependente, o que implica um envolvimento das células T, além dos linfócitos B. Pelo contrário, a resposta de anticorpos contra antígenos polissacáridos origina anticorpos sem o envolvimento dos linfócitos T. Contudo, a conjugação de um antígeno polissacárido a uma substância proteica, de que é exemplo o toxóide diftérico, implica o processamento antigénico e a apresentação aos linfócitos CD₄.

Actualmente, desconhece-se se a influência do *stress* se exerce somente na resposta a antígenos proteicos, que é dependente dos linfócitos T e B, ou se também se exerce na resposta a antígenos polissacáridos (que é apenas dependente dos linfócitos B).

A vacina antipneumocócica é composta por antígenos polissacáridos, pelo que a resposta imunitária àquela vacina é independente da acção do timo. Boyce e colaboradores (BOYCE et al., 1995) administraram a vacina antipneumocócica a trinta e

oito crianças, dos quatro aos seis anos, uma semana antes da entrada no jardim-de-infância, tendo avaliado o título de anticorpos nesse momento e uma semana depois da entrada na escola. Verificou-se que os problemas de comportamento das crianças, identificados pelos pais, não se relacionaram com a resposta imunitária à vacinação.

Por sua vez, Glaser e colaboradores (GLASER et al., 2000) administraram a vacina antipneumocócica a cinquenta e dois idosos com características sociodemográficas idênticas, dos quais onze cuidavam de cônjuges com demência, treze tinham perdido os seus cônjuges (com demência) há um a três anos atrás e vinte e oito não prestavam cuidados ao cônjuge. Destes três grupos, o primeiro apresentava níveis de *stress* mais elevados. Um mês após a vacinação, trinta e nove participantes (75%) apresentaram um aumento do título de anticorpos de pelo menos quatro vezes o título inicial, não se tendo verificado diferenças entre os grupos. No entanto, seis meses após vacinação, a média dos títulos de anticorpos no grupo dos indivíduos que prestava cuidados aos cônjuges com demência tinha diminuído, enquanto que nos outros dois grupos, essa média se mantinha estável.

Uma vez que os antígenos utilizados naquela vacina parecem ser diferentes dos que se encontram na população (GLASER et al., 2000), a resposta investigada parece ser primária. Os dados deste estudo sugerem que cuidar de parceiros com demência não parece interferir com a fase inicial do processamento antigénico, tal como parecia indicar o estudo de Boyce e colaboradores, mas que poderá interferir com a manutenção do título de anticorpos ao longo do tempo.

4.8.4. Alguns estudos que avaliam a associação entre *stress* e resposta à vacina antimeningocócica

A conjugação de uma molécula proteica a um antígeno polissacárido permite o envolvimento do timo na produção de anticorpos, apesar daquele anticorpo ser dirigido contra um antígeno polissacárido e, por isso, independente da acção tímica. Burns e colaboradores (BURNS et al., 2002a) encontraram uma associação entre elevados níveis de *stress* percebido e de mal-estar psicológico, avaliados pelos questionários *Perceived*

Stress Scale e GHQ, e títulos mais reduzidos de anticorpos específicos, mas não encontraram essa associação com a identificação de acontecimentos indutores de *stress*. Ao contrário do sugerido por outros autores, tais como Herbert e Cohen (HERBERT, COHEN, 1993a), Burns e colaboradores sugerem que a influência dos factores psicológicos na resposta imunitária à vacinação poderá ser mais facilmente detectada se se identificar o processo de *stress* em vez das circunstâncias indutoras de *stress*.

Curiosamente, um outro estudo efectuado em cinquenta e sete estudantes por alguns dos investigadores que realizaram o estudo anteriormente citado, encontrou uma associação entre acontecimentos de vida indutores de *stress* no ano anterior à vacinação e a resposta imunológica secundária ao componente C do antígeno do meningococo, em indivíduos que tinham efectuado previamente a vacina antimeningocócica conjugada com um antígeno proteico, às cinco semanas após vacinação, mas não encontraram qualquer associação relativamente ao componente A do meningococo, o qual correspondia a uma resposta primária e timo-independente (PHILIPS et al., 2005a).

4.8.5. Alguns estudos que avaliam a associação entre *stress* e resposta à vacina contra a gripe

Diversos estudos têm utilizado antígenos do vírus *Influenza* para investigar a existência de associação entre *stress* psicológico e resposta imunitária à vacinação (BOVBJERG, MANNE, GROSS, 1990; BURNS et al., 2002c; BURNS, 2003a; BURNS, 2004; EDWARDS et al., 2006; GLASER et al., 1998; KIECOLT- GLASER et al., 1996; LARSON, TREANOR, ADER, 2002; MILLER et al., 2004; MOYNIHAN et al., 2004; PHILIPS et al., 2005 a; PHILIPS et al., 2005 b; PHILIPS et al., 2006; PRESSMAN et al., 2002; PRESSMAN et al., 2005; ROSENKRANZ et al., 2003; STETLER, CHEN, MILLER, 2006; VEDHARA et al., 1999; VEDHARA et al., 2003).

Relativamente à exposição a factores indutores de *stress* agudo, induzidos e de curta duração, Edwards e colaboradores (EDWARDS et al., 2006) avaliaram os efeitos do exercício físico e de um factor indutor de *stress* mental, imediatamente antes da administração da vacina contra a gripe, na resposta de anticorpos às três estirpes da

vacina. O estudo foi realizado em sessenta adultos jovens, os quais foram aleatorizados em três grupos. Um grupo efectuou quarenta e cinco minutos de exercício físico intenso, um outro grupo efectuou uma tarefa com exigência mental e o terceiro grupo não efectuou qualquer tarefa. As mulheres que pertenciam aos grupos que tinham efectuado exercício físico ou mental apresentaram títulos de anticorpos para a estirpe A/Panama mais elevados que o grupo de controlo, às quatro e às vinte semanas após vacinação, sugerindo que o *stress* agudo induzido pode estimular a resposta de anticorpos após administração de antigénios. Contudo, essa associação só foi encontrada no sexo feminino e relativamente a uma das estirpes constituintes da vacina contra a gripe.

Muitos outros estudos analisaram a associação entre a exposição a factores indutores de *stress*, naturais e de duração relativamente prolongada, e a resposta imunitária à vacina contra a gripe. Na meta-análise realizada por Segerstrom e Miller, a exposição crónica a factores indutores de *stress*, que incluíram a prestação de cuidados a cônjuges com demência, o desemprego e a presença de uma deficiência física, estava negativamente associada à resposta de anticorpos após inoculação da vacina contra a gripe, e esta associação não dependia da idade ou do sexo dos participantes (SEGERSTROM, MILLER, 2004). Revisões como as de Burns e colaboradores ou de Cohen e colaboradores também sugeriram que o *stress* estava associado a uma menor resposta de anticorpos após inoculação da vacina contra a gripe, especialmente em idosos que prestavam cuidados a cônjuges com demência (BURNS, 2004; BURNS et al., 2003b; COHEN, MILLER, RABIN, 2001).

De facto, os estudos que utilizaram a imunização com a vacina contra a gripe têm encontrado resultados relativamente consistentes em indivíduos idosos, sugerindo que estes, quando sujeitos a um factor indutor de *stress* crónico, como a prestação de cuidados a cônjuges com demência progressiva, apresentam frequentemente ansiedade e sintomatologia depressiva, além de desenvolverem uma resposta de anticorpos após a vacina contra a gripe inferior ao grupo de controlo não sujeito àquele factor indutor de *stress* crónico (KIECOLT- GLASER et al., 1996; GLASER et al., 1998; VEDHARA et al., 1999). Ainda assim, aquela associação não se manifestou obrigatoriamente para as três estirpes componentes da vacina (VEDHARA et al., 1999).

Nestes estudos, não foi possível determinar se se tratava da resposta primária ou da resposta secundária à vacinação. Contudo, como abrangeram indivíduos idosos, é razoável assumir que a maioria dos indivíduos terá sido naturalmente exposta aos vírus contidos na vacina ou então que tenha sido imunizada com os mesmos antigénios virais em anos anteriores, pelo que as associações encontradas parecem ocorrer essencialmente com a resposta secundária à vacinação.

Kiecolt-Glaser e colaboradores (KIECOLT- GLASER et al., 1996) compararam trinta e dois indivíduos entre os cinquenta e três e os oitenta e nove anos, que prestavam cuidados a cônjuges com demência, com trinta e dois indivíduos que não o faziam e que tinham idades, sexo e nível sociocultural semelhantes. O grupo sujeito àquele factor indutor de *stress* crónico apresentou mais sintomas depressivos e apenas trinta e sete por cento dos indivíduos atingiram um aumento de quatro vezes do título de anticorpos um mês após a inoculação, relativamente a pelo menos um dos componentes da vacina (no grupo de controlo, sessenta e cinco por cento dos indivíduos apresentaram um aumento daquele título igual ou superior a quatro vezes), tendo-se verificado uma maior susceptibilidade nos indivíduos mais velhos.

O estudo de Vedhara e colaboradores obteve resultados semelhantes (VEDHARA et al., 1999). Estes autores compararam cinquenta idosos que prestavam cuidados a parceiros com demência com sessenta e sete indivíduos que não estavam sujeitos àquele factor indutor de *stress* crónico e que apresentavam factores sociodemográficos idênticos. Avaliaram, nos dois grupos, os níveis de ansiedade e de depressão através do questionário *Savage aged personality screening scale*, o *stress* percebido através do questionário *Global measure of perceived stress scale*, as concentrações de cortisol salivar aos zero, três e seis meses prévios à vacinação e os títulos de anticorpos relativos a cada estirpe antigénica da vacina, no dia da vacinação e sete, catorze e vinte e oito dias depois, nos dois grupos. O grupo dos idosos sujeito ao factor indutor de *stress* crónico apresentou um maior nível de *distress* emocional e de activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, avaliado pelo nível de cortisol salivar, aos zero, três e seis meses prévios à vacinação. A proporção de indivíduos com resposta de anticorpos à vacina contra a gripe (aumento de anticorpos de pelo menos quatro vezes para um ou mais componentes da vacina ao longo dos vinte e oito dias de seguimento) foi

significativamente inferior nos idosos sujeitos àquele factor indutor de *stress* crónico. No entanto, a diferença entre grupos verificou-se somente em relação aos anticorpos contra o antígeno A/*Nanchang*, componente da vacina.

Os idosos que prestam cuidados a parceiros com demência poderão diferir, relativamente àqueles que não estão expostos a esse factor indutor de *stress*, não apenas pelo nível de *distress* psicológico a que estão sujeitos, mas também por outros factores, tais como a carga física que a prestação de cuidados pode implicar. Neste sentido, Glaser e colaboradores (GLASER et al., 1998) realizaram um estudo que incluiu, além do grupo de controlo e do grupo de idosos que prestava cuidados a cônjuges com demência, idosos que prestaram cuidados a companheiros com demência mas que continuaram a ser estudados após a morte do cônjuge. Este último grupo, constituído por vinte e seis indivíduos, assim como o grupo que prestava cuidados, com vinte e três indivíduos, tinham menor proporção de indivíduos com aumento igual ou superior a quatro vezes do nível de anticorpos após vacina contra a gripe, quando comparados com os setenta e cinco indivíduos que constituíam o grupo de controlo.

Um outro trabalho avaliou o efeito de uma intervenção para gestão do *stress* num grupo de idosos que prestava cuidados a companheiros com demência, efectuada durante oito semanas antes da vacinação, comparativamente com um grupo idêntico não submetido à intervenção e com um outro grupo não sujeito àquele factor indutor de *stress* crónico. Os grupos sujeitos ao factor indutor de *stress* crónico apresentaram níveis mais elevados de *distress* emocional antes da vacinação e a proporção de indivíduos com aumentos iguais ou superiores a quatro vezes dos títulos pré-vacinais seis semanas após a vacinação foram de cinquenta por cento no grupo sujeito à intervenção, sete por cento no grupo não sujeito à intervenção e vinte e nove por cento no grupo de controlo (VEDHARA et al., 2003).

Por sua vez, Philips e colaboradores encontraram uma menor resposta de anticorpos relativamente às estirpes A/*Panama* e B /*Shangdong*, um mês após administração da vacina contra a gripe, em idosos cujos cônjuges tinham falecido há menos de um ano (PHILIPS et al., 2006), enquanto que a satisfação com o matrimónio em idosos casados estava associada a uma melhor resposta imunitária à estirpe A/*Panama*. Não obstante,

estes autores não encontraram qualquer associação entre a resposta imunitária e o número de acontecimentos de vida no ano anterior à vacinação ou com o suporte social.

Assim, a exposição de indivíduos idosos a factores indutores de *stress* naturais de longa duração, como cuidar de um cônjuge com demência, parece estar associada a uma menor produção de anticorpos após imunização com a vacina contra a gripe. No entanto, este efeito não se verificou em indivíduos mais jovens (até aos 55 anos) que prestavam cuidados a cônjuges com esclerose múltipla (VEDHARA et al., 2002), o que pode ter sido devido a uma maior robustez do sistema imunitário nos mais jovens ou, simplesmente, pelo facto destes terem apresentado menores níveis de *distress*.

Moynihan e colaboradores (MOYNIHAM et al., 2004), num estudo transversal, avaliaram a influência do estado psicológico na resposta imunológica à vacina contra a gripe, em trinta e sete idosos sujeitos a cuidados continuados e que não eram prestadores de cuidados a parceiros. O *stress* percebido não estava relacionado com os títulos de anticorpos três semanas após a vacinação, apesar de estar inversamente relacionado com os títulos de anticorpos para as estirpes AH₁N₁ e B componentes da vacina, antes da sua inoculação.

Relativamente aos adultos jovens, os resultados dos estudos epidemiológicos realizados em estudantes universitários nem sempre foram concordantes, o que poderá estar parcialmente relacionado com algumas questões metodológicas, nomeadamente com o modo como é caracterizado o *stress* e também com o critério utilizado nos estudos para efectuar a análise relativa à resposta de anticorpos. Todavia, também poderá dever-se a uma menor susceptibilidade do sistema imunitário aos factores psicológicos em indivíduos mais jovens.

Tal como aconteceu com os estudos realizados em idosos que prestavam cuidados a parceiros com demência, alguns estudos efectuados em populações de jovens adultos, encontraram uma associação negativa entre *stress*, caracterizado de diversas formas, e a resposta imunitária à vacina contra a gripe (MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2005a, PHILIPS et al., 2005b; PRESSMAN et al., 2005).

No entanto, outros estudos não encontraram uma associação negativa entre *stress* e a resposta imunitária à vacina contra a gripe aproximadamente um mês após a inoculação (BURNS et al., 2003a; LARSON, TREANOR, ADER, 2002; PRESSMAN et al., 2002), tendo até sido detectada uma associação positiva em dois destes estudos (BURNS et al., 2003a; LARSON, TREANOR, ADER, 2002). Apesar disso, dois daqueles estudos encontraram uma diminuição dos títulos de anticorpos alguns meses após a administração da vacina, nos indivíduos com maiores níveis de *distress* (BURNS et al., 2003a; PRESSMAN et al., 2002), o que sugere um efeito negativo do *stress* na manutenção dos níveis de anticorpos ao longo do tempo, também em indivíduos jovens.

Philips e colaboradores determinaram os acontecimentos indutores de *stress* (*Life events scale for students*) e o suporte social (*Medical outcomes study social support survey*) em cinquenta e sete estudantes universitários e verificaram que os estudantes com pontuação mais elevada na escala de acontecimentos de vida apresentaram títulos inferiores de anticorpos relativamente à estirpe B/Shangdong (PHILIPS et al., 2005a). Neste estudo também se encontrou menor proporção de indivíduos com um aumento de pelo menos quatro vezes o título de anticorpos prévio à vacinação, determinados às cinco semanas e também aos cinco meses após inoculação da vacina. Num outro estudo, os mesmos autores encontraram uma associação negativa entre neuroticismo (uma característica estável da personalidade), medido pela *Eysenck Personality Questionnaire neuroticism subscale*, e os títulos de anticorpos relativamente ao componente A/Panama (AH₃N₂) da vacina, cinco semanas e cinco meses após vacinação (PHILIPS et al., 2005 b).

No estudo de Miller e colaboradores, o *stress* percebido foi caracterizado em oitenta e três adultos jovens, que registavam diariamente o nível de *distress* numa escala de zero a quatro, durante os dois dias que precederam a administração da vacina contra a gripe até dez dias depois. Os autores verificaram que os indivíduos que apresentavam níveis elevados de *distress* tinham também piores respostas de anticorpos ao antígeno A/New Caledonia (AH₁N₁), um mês e quatro meses após imunização (MILLER et al., 2004).

Por sua vez, Pressman e colaboradores encontraram uma associação negativa entre elevados níveis de solidão avaliados por registo diário e por entrevista (mas não pela

UCLA loneliness scale) em oitenta e três estudantes universitários e os títulos de anticorpos a um dos componentes da vacina contra a gripe (A/New Caledonia – AH₁N₁), um e quatro meses após administração da vacina (PRESSMAN et al., 2005). Os níveis de *stress* estavam relacionados com os níveis de solidão e estabeleciam a mediação entre solidão e a resposta de anticorpos.

Um estudo baseado numa intervenção laboratorial (STETLER, CHEN, MILLER, 2006) avaliou os títulos de anticorpos à vacina contra a gripe antes da vacinação e um e três meses após a mesma, em quarenta e sete indivíduos de raça negra que foram aleatorizados no sentido de escreverem sobre os seus pensamentos e emoções relativas a experiências de racismo ou então sobre o seu horário semanal, durante três sessões de vinte minutos. Os participantes do grupo que escreveu sobre as suas experiências negativas de racismo apresentaram menos anticorpos do que os do outro grupo, relativamente a dois dos três componentes da vacina.

Um outro estudo realizado por Rosenkranz e colaboradores (ROSENKRANZ et al., 2003) avaliou as relações entre as medidas fisiológicas do estilo afectivo, o bem-estar psicológico e a função imunitária. O afecto positivo e negativo foi induzido solicitando aos participantes para efectuarem uma tarefa escrita autobiográfica, sendo o estilo afectivo medido através do electroencefalograma e do reflexo palpebral. Os participantes foram vacinados com a vacina contra a gripe e foram determinados os anticorpos específicos após vacinação. Em presença de afecto negativo, registaram-se níveis mais elevados de activação electroencefalográfica e maior amplitude do reflexo palpebral, os quais estavam associados a uma menor resposta de anticorpos à vacina contra a gripe.

De acordo com o referido anteriormente, em diversos estudos, a associação entre *stress* e a resposta imunitária à vacinação contra a gripe, apenas se verificou relativamente à resposta específica para determinadas estirpes componentes da vacina e não para todos os antigénios. Aquela associação ocorreu com antigénios distintos e tanto para estirpes do vírus *Influenza* B (PHILIPS et al., 2005a; PHILIPS et al., 2006) como para estirpes do vírus *Influenza* A (BURNS et al., 2003a; MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2006; PRESSMAN et al., 2005).

Uma explicação possível é que o *stress* psicológico possa ter impactos distintos na resposta a estirpes mais recentes ou mais antigas para o sistema imunitário. Por outro lado, no primeiro ano após imunização, a percentagem de indivíduos que apresentam seroconversão parece ser superior à dos anos seguintes (KUNZEL et al., 1996; MURASKO et al., 2002), além de que a resposta de anticorpos parece ser mais exuberante em casos de infecções naturais relativamente a contactos por imunização (BEYER et al., 1996). Assim, parece provável que diferentes histórias de exposições naturais ou de imunizações efectuadas previamente a cada estudo, que são dificilmente controladas, possam ser responsáveis por essas diferenças.

**II – ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO *STRESS* NA RESPOSTA IMUNITÁRIA À
VACINA CONTRA A GRIPE EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

1. Introdução

Diversas circunstâncias indutoras de reacções de *stress* podem ser identificadas no sector da saúde, entre as quais algumas dizem respeito às condições de trabalho, nomeadamente aos aspectos organizacionais, enquanto que outras são predominantemente de ordem socioemocional e podem relacionar-se com a actividade desenvolvida pelos profissionais de saúde.

A actividade de enfermagem implica um contacto muito próximo com o doente, pelo que a necessidade de responder às exigências físicas e emocionais dos doentes e ainda às exigências emocionais das suas famílias, pode constituir uma circunstância indutora de reacções de *stress*, de algum modo específica, destes profissionais. Contudo, o *stress* nos enfermeiros pode estar relacionado com múltiplas causas, dependendo da organização, do sector específico, das funções desempenhadas e da resposta individual às possíveis circunstâncias indutoras de reacções de *stress*.

O *stress* crónico, entendido como *distress* de longa duração, e o *burnout*, parecem ser muito frequentes entre enfermeiros de diversos sectores, podendo ter várias consequências a nível organizacional e também individual. Por exemplo, López-Castillo encontrou níveis elevados de perturbação emocional, avaliados pelo GHQ₂₈, em cerca de trinta e nove por cento dos enfermeiros de vários sectores hospitalares (LÓPEZ-CASTILLO et al., 1999).

Entre as consequências do *distress* crónico, de origem profissional ou de outras origens, encontram-se os seus possíveis efeitos sobre o sistema imunitário, nomeadamente sobre a resposta de anticorpos à vacinação.

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (USA. CDC, 1997) é fortemente recomendado que os profissionais de saúde sejam vacinados pelos serviços de saúde ocupacional hospitalares, no sentido de serem prevenidas diversas doenças profissionais causadas por agentes biológicos. Entre as vacinas recomendadas, encontra-se a vacina contra a gripe (USA. CDC, 1997; PORTUGAL. DGS, 2007), a qual reduz a

ocorrência da doença entre os profissionais de saúde, com impacto na saúde do trabalhador, mas também previne a transmissão da gripe aos doentes.

Vários estudos que utilizaram aquela vacina têm encontrado resultados relativamente consistentes em indivíduos idosos, sugerindo que estes, quando sujeitos a um factor indutor de *stress* crónico, como a prestação de cuidados a cônjuges com demência progressiva apresentam, frequentemente, ansiedade e sintomatologia depressiva, além de desenvolverem uma resposta de anticorpos após a vacinação inferior ao grupo de controlo, não sujeito àquele factor indutor de *stress* (GLASER et al., 1998; KIECOLT-GLASER et al., 1996; VEDHARA et al., 1999).

Relativamente aos adultos jovens, os resultados dos estudos epidemiológicos nem sempre foram concordantes, o que poderá estar parcialmente relacionado com algumas questões metodológicas, ou com o facto desses estudos terem sido maioritariamente realizados em indivíduos expostos a factores indutores de *stress* de duração mais curta, como o período de realização de provas académicas, e não com o *distress* crónico. Contudo, também poderá dever-se a uma menor susceptibilidade do sistema imunitário aos factores psicológicos, em indivíduos mais jovens.

Mesmo assim, alguns estudos não encontraram uma associação negativa entre o *stress* e a resposta imunitária à vacina contra a gripe aproximadamente um mês após a sua inoculação, mas detectaram uma diminuição dos títulos de anticorpos ao fim de alguns meses, nos indivíduos com maiores níveis de *distress* (BURNS et al., 2003a; PRESSMAN et al., 2002), o que sugere um efeito negativo do *stress* na manutenção dos títulos de anticorpos ao longo do tempo, também em indivíduos jovens.

No contexto profissional do sector da saúde, em que os enfermeiros se encontram em idades que lhes permitem estar dentro do mercado de trabalho, e em virtude destes estarem expostos a factores de risco de natureza psicossocial de duração prolongada e ainda ao vírus da gripe, parece pertinente investigar se o *stress* crónico, nomeadamente relacionado com a actividade profissional, afectará a resposta imunitária à vacina contra a gripe.

Assim, para este estudo, podem ser colocadas as seguintes questões de investigação:

- Será que o *stress* crónico em enfermeiros, independentemente da natureza dos factores indutores de *stress* envolvidos, está associado a uma resposta “insuficiente” de anticorpos após administração da vacina contra a gripe ou a uma alteração na cinética dos anticorpos (no sentido da sua redução) ao longo da época da gripe?
- Quais serão os elementos do trabalho e as características dos locais de trabalho que estão associados à presença de *stress* crónico? Poderão estes ser suficientemente intensos para se repercutirem na resposta imunitária à vacina contra a gripe?

2. Objectivos

2.1. Objectivos gerais

- Estudar a associação entre a presença de *stress* crónico em enfermeiros e a resposta imunitária à vacina contra a gripe.
- Identificar algumas características das unidades de internamento e algumas características do trabalho dos participantes que possam estar relacionadas com o *stress* nestes indivíduos e estudar a sua associação com a resposta imunitária à vacina contra a gripe.

2.2. Objectivos específicos

- Estudar a associação entre a presença de *stress* crónico em enfermeiros de serviços de internamento, blocos operatórios e serviços de urgência de um hospital universitário e:
 - (1) a resposta imunitária “insuficiente” à vacina contra a gripe, avaliada um mês após a administração da vacina (T_1);
 - (2) a redução dos títulos de anticorpos dirigidos às hemaglutininas das estirpes componentes da vacina contra a gripe no final da época gripal, seis meses após vacinação (T_6) (relativamente aos títulos alcançados em T_1)
- Identificar algumas características das unidades de internamento (taxa de letalidade dos doentes, número médio de doentes falecidos, taxa média de ocupação, falta de enfermeiros, idade avançada dos doentes) e algumas

características do trabalho dos participantes (sector de actividade, experiência profissional, número de horas semanais de trabalho, tipo de actividade predominante, trabalho por turnos) que possam estar associadas à presença de *stress* crónico, na amostra estudada.

- Estudar ainda a eventual associação entre as características do trabalho dos enfermeiros e das unidades de internamento em que estes trabalham que estejam relacionadas com a presença de *stress* e a resposta imunitária à vacina contra a gripe.

3. Metodologia do estudo

3.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo caso-controlo incorporado num estudo de coortes (*nested case-control study*) que possa contribuir para o conhecimento na área da relação entre *stress* e imunidade, nomeadamente em presença de exposição prolongada a factores indutores de *stress* de natureza profissional, mas também de outras naturezas.

3.2. População-alvo identificável, critérios de inclusão, de exclusão e de abandono e população de estudo

População-alvo identificável

- Enfermeiros que prestam cuidados a doentes em sectores de internamento (enfermarias e unidades de cuidados intensivos), em blocos operatórios e em serviços de urgência do hospital universitário seleccionado (N=1154).

Critérios de inclusão no estudo

- Ser enfermeiro em sectores de internamento, blocos operatórios ou serviços de urgência do hospital universitário seleccionado;
- Aceitar a administração da vacina contra a gripe na época de 2007/2008;
- Dar o consentimento informado para participar no estudo (n=146).

Critérios de exclusão no estudo (no início do estudo – T₀)

- Ter história de doença auto-imune ou de infecção pelo VIH;
- Ter história de neoplasia, realização de tratamentos com citostáticos ou de radioterapia;
- Efectuar medicação com corticóides por via sistémica ou outra medicação em que estejam descritos efeitos imunossupressores;

- Ter sido submetido a uma grande cirurgia nos três meses anteriores;
- Sofrer de doença psiquiátrica actual;
- Apresentar infecção acompanhada de febre (temperatura axilar superior a 37,5°C);
- Referir consumo de drogas de adição, independentemente da forma de administração;
- Referir consumo médio de álcool superior a dez unidades por semana ou consumo de álcool na semana anterior à data da vacinação superior a dez unidades, sendo que se considerou uma unidade de álcool como o equivalente a 284 ml de cerveja, 125 ml de vinho ou 25 ml de bebidas espirituosas;
- Ser trabalhador com exposição a radiações ionizantes de categoria A (dose efectiva estimada superior ou igual a 6 mSv/ano);
- Efectuar preparação de citostáticos;
- Efectuar administração de citostáticos mais do que uma vez por dia (em média);
- Em indivíduos do sexo feminino, estar grávida ou a amamentar;
- Ter alergia conhecida às proteínas do ovo ou a outros componentes da vacina contra a gripe;
- Ter história de reacções sistémicas em administrações anteriores da vacina contra a gripe;
- Ter história de Síndrome de *Guillan-Barré*.

População de estudo em T₀

Foram excluídos do estudo cinco enfermeiros em T₀, pela existência de pelo menos um critério de exclusão:

- Uma enfermeira estava a amamentar;
- Duas enfermeiras tinham diagnóstico de tiroidite de *Hashimoto*, com anticorpos antitiroideos positivos;
- Uma enfermeira tinha o diagnóstico de diabetes tipo I;
- Um enfermeiro tinha o diagnóstico de espondilite anquilosante.

Deste modo, a população de estudo em T₀ passou a ser composta por 141 enfermeiros.

Crítérios de abandono ao longo dos seis meses do estudo

- Apresentar quadro clínico sugestivo de gripe com confirmação laboratorial (identificação do vírus após colheita de exsudado da nasofaringe ou da orofaringe);
- Apresentar, em T₆, títulos de anticorpos para AH₁, AH₃ ou BH superiores aos títulos determinados em T₁ (provável contacto com alguma estirpe idêntica à contida na vacina);
- Ser submetido a uma grande cirurgia;
- Ser-lhe diagnosticada doença auto-imune, doença neoplásica, doença psiquiátrica ou infecção pelo VIH;
- Iniciar terapêutica com corticóides, outros fármacos imunossuppressores ou radioterapia;
- Mudar de local de trabalho, passando a ser classificado como profissional de categoria A ou passar a administrar citostáticos com uma frequência média superior a uma vez por dia.

População de estudo em T₆

Entre o início e o final do estudo foram excluídas duas enfermeiras (uma enfermeira por ter sido submetida a cirurgia abdominal e uma outra por internamento em T₁), além de que ocorreu a perda de três participantes, por alteração do local de trabalho para outros hospitais. Deste modo, a população de estudo passou a ser constituída por 136 participantes (n=136).

3.3. Unidade elementar de investigação

Enfermeiro de serviço de internamento, bloco operatório ou serviço de urgência do hospital universitário seleccionado, que aceitou efectuar a vacina contra a gripe e concordou em participar no estudo.

3.4. Definição da amostra

A amostra deste estudo é de conveniência e coincide com a população de estudo em T_0 , constituída por 141 profissionais. No entanto, uma vez que dois destes participantes não entraram no estudo em T_1 , e ocorreu a perda de três participantes, o grupo de participantes a trabalhar analiticamente e que vai ser considerado para o estudo é constituído por 136 enfermeiros.

3.5. Instrumentos utilizados para avaliação das variáveis não laboratoriais

Optou-se pela estratégia da triangulação para a definição de *stress* crónico, pois nenhuma medida isolada parece, por si só, ser suficientemente eficaz para medir o *stress* (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

A aplicação desta estratégia requer que os dados sejam recolhidos a partir de três domínios, nomeadamente: a presença de factores indutores de *stress*, a identificação do estado de *distress* através da utilização de questionários ou de dados recolhidos na entrevista, e a identificação de algumas alterações ao seu comportamento, fisiologia ou estado de saúde que se possam relacionar com aquela experiência (COX, FERGUSON, 1994).

Assim, a recolha de dados para avaliação de *distress* entre enfermeiros baseou-se na utilização de dois questionários de auto-resposta e na realização de uma entrevista estruturada. Deste modo, pressupõe-se que os enfermeiros conseguem emitir juízos válidos sobre as circunstâncias indutoras de *stress* no contexto de trabalho, sobre os sintomas fisiológicos, as alterações comportamentais, os processos cognitivos e as reacções emocionais que experimentam e ainda que as suas avaliações e percepções são fundamentais para a identificação de *stress*.

3.5.1. Entrevista estruturada

A entrevista é um importante instrumento em investigação e, uma vez que se pretende recolher informações do mesmo tipo para todos os participantes no estudo, decidiu-se realizar entrevistas estruturadas, explicitando no guião os diferentes tópicos e questões.

As entrevistas foram realizadas num gabinete médico do serviço de saúde ocupacional do hospital onde decorreu o estudo, após a explicação do mesmo e dos seus objectivos e a obtenção do consentimento informado (**anexo 1**), da realização do questionário inicial para avaliar se os participantes não apresentavam critérios de exclusão (**anexo 2**), da colheita de sangue para pesquisa dos anticorpos dirigidos à hemaglutinina em T₀ e da administração da vacina contra a gripe.

O guião da entrevista (**anexo 3**) consistiu em três partes denominadas: (1) dados demográficos e profissionais; (2) *stress* percebido e fontes de *stress*; (3) estilos de vida.

O guião incluiu questões relacionadas com:

- características demográficas e profissionais dos participantes;
- identificação de problemas de saúde e de medicações associadas;
- história anterior de vacinação contra a gripe;
- *stress* percebido pelos enfermeiros, sua duração e sua origem (profissional ou não profissional);
- circunstâncias indutoras de *stress* de natureza profissional;
- alterações comportamentais e sintomas psicossomáticos associados ao mal-estar psicológico;
- estilos de vida.

3.5.2. Questionários

Os questionários foram completados individualmente, num gabinete do serviço de saúde ocupacional do hospital onde se realizou o estudo, em ambiente de privacidade. Após explicação inicial de cada questionário e informação sobre a confidencialidade dos resultados, foi atribuído a cada um o número de código do processo individual de cada participante. Enquanto este preenchia os questionários, o investigador encontrava-se na sala contígua, disponível para esclarecer qualquer dúvida.

Após o participante concluir sobre o preenchimento dos questionários, o investigador certificava-se de que todos os itens estavam preenchidos.

- *The General Health Questionnaire* – versão 12 itens

Foi utilizada a versão portuguesa do GHQ₁₂, traduzida e adaptada para a população portuguesa por McIntyre e colaboradores (McINTYRE, McINTYRE, REDONDO, 1999) (**anexo 4**).

Cada item foi classificado em quatro categorias e foi cotado do modo 0011 da esquerda para a direita, tendo sido definido um ponto de corte de dois/três (uma cotação igual ou superior a três, representa *distress*).

A selecção deste método de cotação e deste ponto de corte para o GHQ₁₂ teve por base a metodologia utilizada em estudos anteriores para definir *distress* em populações portuguesas, nomeadamente por McIntyre e colaboradores (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000a; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000b) numa população de profissionais de saúde e também por Loureiro (LOUREIRO, 2006), em estudantes de medicina.

Neste estudo, foi realizada uma análise das características de fidelidade (consistência interna), tendo-se determinado um coeficiente alfa de *Cronbach* para a escala GHQ₁₂ de 0,855.

- *Maslach Burnout Inventory – Human Services Survey (MBI - HSS)*

Utilizou-se o questionário MBI, traduzido por Pinto (PINTO, [200-]), o qual foi utilizado em diversos estudos efectuados por autores portugueses (LEITE, UVA, 2005; PINTO, 2000; PINTO, LIMA, SILVA, 2003; PINTO, LIMA, SILVA, 2005) (**anexo 5**). Tal como nesses estudos, repartiram-se os resultados dos questionários dos enfermeiros em três tercís, classificando-se em altos (superior ao P_{66}), médios (superior ao P_{33} e igual ou inferior ao P_{66}) e baixos (igual ou inferior ao P_{33}), para cada uma das escalas do MBI, tal como sugerido por Maslach e colaboradores (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996). O Quadro nº 9 sintetiza os resultados obtidos.

Quadro nº 9 – Intervalos entre os pontos de corte para a amostra estudada no questionário MBI-HSS

Escalas do MBI	Baixo (terço inferior)	Médio (terço médio)	Alto (terço superior)
Exaustão emocional	1 - 14	15 - 24	25 - 46
Despersonalização	0 - 1	2 - 5	6 - 22
Realização pessoal	18 - 34	35 - 39	40 - 48

O MBI - HSS é composto por 22 itens, os quais estão divididos por três escalas que avaliam aspectos diferentes da experiência de *burnout*: a exaustão emocional, a despersonalização e a realização profissional. Para responder aos objectivos deste estudo utilizou-se a escala da exaustão emocional, constituída por nove itens, a qual avalia sentimentos de sobrecarga emocional e de exaustão (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996).

Os itens estão elaborados sob a forma de afirmações relativas a sentimentos ou a atitudes e cada resposta é dada numa escala de sete pontos (de zero, que corresponde a “nunca”, até seis que corresponde a “todos os dias”) aqueles sentimentos ou atitudes.

A exaustão emocional corresponde à componente individual do *burnout* e é em tudo semelhante ao *distress* crónico, em ambiente profissional (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1997; PINTO, 2000; MASLACH, LEITER, 2000), pelo que a escala de exaustão emocional do MBI deverá avaliar o nível de *distress* crónico relacionado com o trabalho. Aquela manifesta-se por sentimentos de “desgaste” emocional e esgotamento dos recursos emocionais (MASLACH, LEITER, 2000).

Neste estudo, foi realizada uma análise das características de fidelidade (consistência interna) para a escala exaustão emocional do MBI-HSS, tendo-se determinado um coeficiente alfa de *Cronbach* para esta escala de nove itens, de 0,874.

Para as escalas de despersonalização, de cinco itens, e de realização pessoal, de oito itens, do questionário MBI-HSS, os coeficientes alfa de *Cronbach* que se obtiveram neste estudo foram, respectivamente, de 0,702 e de 0,774.

3.6. Procedimentos

Após aprovação pela Comissão de Ética do hospital universitário seleccionado e obtida autorização do Conselho de Administração do mesmo hospital, foi realizada a divulgação do estudo junto dos Serviços e feito apelo à participação dos enfermeiros em sectores de internamento, serviços de urgência e blocos operatórios, durante os meses de Julho, Agosto e Setembro de 2007, através da realização de visitas aos serviços, entrevistas com as chefias e reuniões com grupos de enfermeiros.

O aconselhamento relativo à vacinação contra a gripe foi efectuado em simultâneo com a divulgação do estudo. Esse fez-se também por mensagem colocada na Intranet do hospital seleccionado e através do envio de mensagem por correio electrónico às chefias com pedido de informação aos respectivos colaboradores.

Dos enfermeiros que trabalhavam em sectores de internamento, serviços de urgência e blocos operatórios e que concordaram em participar no estudo, verificou-se quais não apresentavam qualquer critério de exclusão, através da aplicação do questionário (**anexo 2**). Seguidamente, foi obtido o consentimento informado (**anexo 1**) para participarem no estudo.

Efectuou-se também a colheita de 10 ml de sangue venoso na veia basílica, cubital média ou cefálica média do membro superior, de acordo com a maior facilidade de acesso, no dia da administração da vacina contra a gripe, previamente à sua inoculação (T₀) e ainda um mês (T₁) e seis meses após a sua administração (T₆). Estas colheitas

ocorreram respectivamente nos meses de Outubro de 2007 (T₀), de Novembro de 2007 (T₁) e de Abril de 2008 (T₆).

O sangue foi transportado à temperatura ambiente em tubos secos, devidamente acondicionados, para o Laboratório de Virologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, onde se efectuou a separação dos soros e o seu congelamento no mesmo dia da colheita, para posterior processamento laboratorial. O processamento laboratorial foi efectuado nas mesmas condições laboratoriais, em simultâneo, para as amostras recolhidas em T₀, T₁ e T₆.

No dia da primeira colheita de sangue foi também realizada a entrevista estruturada, determinaram-se o peso e a altura dos enfermeiros para o cálculo do índice de massa corporal e aplicaram-se os questionários GHQ₁₂ e MBI-HSS.

Imediatamente após a primeira colheita de sangue, a realização da entrevista e a aplicação dos questionários, foi administrada a vacina Fluarix^R. Esta é uma suspensão injectável (0,5 ml) de vírus *Influenza* fraccionado, inactivado e propagado em ovos embrionados de galináceos, contendo os antigénios de hemaglutinina segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde para a época 2007/2008, equivalentes a:

- estirpe viral AH₁N₁ idêntica a A/*Solomon Islands*/3/2006:
A/*Solomon Islands*/3/2006 (IVR-145) – 15 microgramas de hemaglutinina
- estirpe viral AH₃N₂ idêntica a A/*Wisconsin*/67/2005:
A/*Wisconsin*/67/2005 (NYMCX-161-B) - 15 microgramas de hemaglutinina
- estirpe viral B idêntica a B/*Malaysia*/2506/2004:
B/*Malaysia*/2506/2004 – 15 microgramas de hemaglutinina

A vacina foi administrada por via intramuscular, no músculo deltóide, durante o mês de Outubro, e todas as vacinas pertenceram ao mesmo lote (AFLUA290AD).

As determinações dos títulos de anticorpos contra as estirpes que integram a vacina contra a gripe foram efectuadas utilizando a reacção de inibição da hemaglutinação para

cada um dos componentes da vacina (AH₁N₁, AH₃N₂ e B), de acordo com o manual da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002).

Após uma hora de repouso à temperatura ambiente, as amostras de sangue foram centrifugadas no próprio dia da colheita a 3500 rotações por minuto, durante dez minutos, e o soro separado foi congelado a -20°C até à data da determinação dos anticorpos do conjunto das amostras.

Imediatamente antes do processamento laboratorial do conjunto da totalidade das amostras, os soros foram tratados com um *Receptor-Destroying Enzyme* (RDE), de forma a remover aglutininas inespecíficas e inibidores que pudessem estar presentes no produto biológico.

Os vários antigénios de referência foram diluídos de forma a obter quatro unidades dirigidos à hemaglutinina por vinte e cinco microlitros (µl) e incubados com a amostra de soro tratado. Posteriormente foram adicionados eritrócitos à mistura.

Na leitura do resultado, o título de anticorpos correspondeu ao inverso da última diluição do soro que inibiu completamente a hemaglutinação. Foram utilizadas diluições progressivas de duas vezes, tendo-se iniciado com a diluição de 1:10 até à diluição 1:20480.

Utilizaram-se os seguintes antigénios controlos:

- AH₁N₁ – A/*Solomon Islands*/3/2006
- AH₃N₂ – A/*Wisconsin*/67/2005
- B – B/*Malaysia*/2506/2004

Os parâmetros serológicos obtidos foram os seguintes:

- títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina do *Influenza* AH₁N₁ (ac AH₁), AH₃N₂ (ac AH₃) e BH (ac BH) específicos das estirpes utilizadas na vacina

contra a gripe 2007-2008, antes da vacinação (T_0) e depois da vacinação (em T_1 e em T_6);

- aumento dos ac AH_1 , ac AH_3 e ac BH específicos das estirpes utilizadas na vacina contra a gripe 2007–2008 (em número de vezes), um mês depois da vacinação comparativamente com os títulos de anticorpos prévios à vacinação, determinando a sua razão, entre T_1 e T_0 ;
- redução dos títulos de ac AH_1 , ac AH_3 e BH específicos das estirpes utilizadas na vacina contra a gripe 2007–2008, determinando a sua razão, entre T_1 e T_6 .

Em T_1 e em T_6 foi ainda aplicado, pelo investigador, um pequeno questionário (**anexo 6**) que incluiu questões relacionadas com o aparecimento de doenças médicas ou cirúrgicas, de novas medicações, de reacções secundárias à vacinação e de manifestações clínicas sugestivas de gripe no período em questão.

Foi também efectuada a recolha de dados relativos à caracterização de elementos do trabalho nas unidades de internamento, através da análise de dados disponíveis no hospital onde se realizou o estudo.

Para a detecção de quadro clínico compatível com gripe durante os seis meses seguintes à vacina, solicitou-se aos participantes no estudo que recorressem ao serviço de saúde ocupacional, caso apresentassem quadro clínico sugestivo de gripe. Este foi definido pelo aparecimento abrupto de febre superior a 38°C , acompanhada de sintomas gerais (arrepios, dores musculares generalizadas, debilidade com prostração, artralguas, cefaleias, mal-estar geral) e ainda de tosse, rinorreia ou odinofagia em que, frequentemente, os sintomas gerais são mais intensos que os respiratórios.

Nos quadros clínicos compatíveis com gripe, efectuou-se a colheita de exsudado da nasofaringe e/ou orofaringe colhido em zaragatoa, como a seguir se expõe.

- Para a colheita na nasofaringe, introdução de zaragatoa na narina paralelamente ao palato, deixando-se nessa posição alguns segundos de forma a absorver as

secreções. Em seguida, introdução um pouco mais profunda e realização de movimento de rotação com a zaragatoa;

- Para a colheita na orofaringe, realização de esfregaço vigoroso da zaragatoa nas regiões posteriores da faringe, evitando a língua.

Cada zaragatoa foi colocada num tubo contendo meio de transporte para vírus e, depois de identificada, (Zaragatoa comercial Virocult^R) foi enviada, no próprio dia da colheita, para o Laboratório de Virologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

3.7. Operacionalização da medição: definição das variáveis dependentes e independentes

As variáveis consideradas para o estudo (**anexo 7**) foram as seguintes:

Variáveis independentes de exposição

a) Presença de *stress*

O *stress* foi classificado como presente ou ausente, tendo em consideração a estratégia da triangulação. A sua avaliação foi feita de três formas distintas, de acordo com o tipo de factores indutores de *stress* identificados (de natureza profissional ou não profissional) e com o método utilizado para a identificação da existência de mal-estar psicológico.

- Considerou-se a presença de *stress* pela estratégia da triangulação utilizando o questionário GHQ₁₂ para avaliar o mal-estar psicológico sempre que estivessem reunidas as seguintes condições:
 1. Presença de pelo menos uma circunstância indutora de *stress*, de natureza profissional, identificada pelo próprio na entrevista, quando este considerou que a sua actividade profissional era causadora de *stress* (quatro ou cinco

numa escala de *Likert*) ou quando identificou estar a viver alguma experiência pessoal, não profissional, particularmente indutora de *stress*;

2. Cotação igual ou superior a três no questionário GHQ₁₂;
 3. Presença de pelo menos uma alteração do comportamento (nomeadamente aumento do consumo de tabaco, bebidas alcoólicas, cafés, medicação ansiolítica ou de ocorrência de alteração dos hábitos alimentares) ou um sintoma de natureza psicossomática (cefaleias, sintomas gastrointestinais, palpitações, falta de ar, fadiga, alterações do sono, alterações do apetite ou outros), sem patologia médica que o justificasse, identificados pela entrevista.
- Considerou-se a presença de *stress* pela estratégia da triangulação utilizando a entrevista para identificar mal-estar psicológico, sempre que estivessem reunidas a 1ª e a 3ª condições anteriormente enumeradas, além da identificação da presença de mal-estar psicológico quando o participante referiu sentir-se sob *stress* (cotação quatro ou cinco numa escala de *Likert*), há mais de um mês, pela entrevista.
 - De modo semelhante, considerou-se a presença de *stress* pela estratégia da triangulação utilizando a escala de exaustão emocional do questionário MBI-HSS para avaliar o mal-estar psicológico sempre que estivessem reunidas as seguintes condições:
 1. Presença de pelo menos uma circunstância indutora de *stress*, de natureza profissional, identificada pelo próprio na entrevista, quando este considerou que a sua actividade profissional era causadora de *stress* (quatro ou cinco numa escala de *Likert*);
 2. Cotação igual ou superior a vinte e cinco na escala de exaustão emocional do questionário MBI-HSS;

3. Presença de pelo menos uma alteração do comportamento (nomeadamente aumento do consumo de tabaco, bebidas alcoólicas, cafés, medicação ansiolítica ou de ocorrência de alteração dos hábitos alimentares) ou um sintoma de natureza psicossomática (cefaleias, sintomas gastrointestinais, palpitações, falta de ar, fadiga, alterações do sono, alterações do apetite, ou outros) sem patologia médica que o justificasse, identificados pela entrevista.

Considerou-se ainda a presença de *stress* através da combinação dos três métodos referidos, de modo a satisfazer a seguinte condição:

- Com *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista e com *stress* pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂

Ou

- Com *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista e com *stress* pelo método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI – HSS.

b) Variáveis independentes eventualmente associadas ao *stress* relacionado com o trabalho, a estudar

- Sector de actividade;
- Experiência profissional;
- Horas de trabalho semanal;
- Tipo de actividade predominante;
- Trabalho por turnos;
- Taxa de letalidade dos doentes no serviço de internamento onde trabalha;
- Número de doentes falecidos no serviço de internamento onde trabalha;
- Falta de enfermeiros no serviço de internamento onde trabalha;
- Taxa de ocupação no serviço de internamento onde trabalha;
- Idade avançada dos doentes no serviço de internamento onde trabalha.

c) Variáveis independentes que podem influenciar a resposta imunitária (e que se pretende avaliar se são variáveis de interferência)

- Sexo;
- Idade;
- Raça;
- Número habitual de horas de sono;
- Hábitos tabágicos;
- Consumo de suplementos vitamínicos;
- Consumo de óleo de peixe;
- Consumo de iogurtes;
- Actividade física regular;
- Índice de massa corporal;
- História de vacinação contra a gripe;
- História de vacinação na época 2006 – 2007;
- Título de ac AH₁ em T₀;
- Título de ac AH₃ em T₀;
- Título de ac BH em T₀;
- Título de ac AH₁ em T₁ (para a análise em T₆);
- Título de ac AH₃ em T₁ (para a análise em T₆);
- Título de ac BH em T₁ (para a análise em T₆);

Variáveis dependentes (de resultados):

- Título de ac AH₁ em T₁ (para a análise em T₁);
- Título de ac AH₃ em T₁ (para a análise em T₁);
- Título de ac BH em T₁ (para a análise em T₁);
- Título de ac AH₁ em T₆ (para a análise em T₆);
- Título de ac AH₃ em T₆ (para a análise em T₆);
- Título de ac BH em T₆ (para a análise em T₆).

Estas variáveis permitiram definir os casos (que apresentaram resposta “insuficiente” à vacina contra a gripe) e os controlos (que apresentaram resposta “suficiente” à vacina

contra a gripe) em T₁ e os casos (que apresentaram redução do título de anticorpos entre T₁ e T₆) e os controlos (que apresentaram manutenção do título de anticorpos entre T₁ e T₆) em T₆. Em cada um destes tempos, os casos e os controlos excluem-se mutuamente (anexo 7).

Definição de caso AH₁ em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe *Influenza* AH₁N₁ (ac AH₁) em T₁ pelo título de ac AH₁ em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac AH₁ em T₁ (um mês após a administração da vacina) inferior a quatro vezes o título de ac AH₁ em T₀, prévio à vacinação.

Definição de caso AH₃ em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe *Influenza* AH₃N₂ (ac AH₃) em T₁ pelo título de anticorpos dirigidos de ac AH₃ em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac AH₃ em T₁ (um mês após a administração da vacina) inferior a quatro vezes relativamente ao título em T₀, prévio à vacinação.

Definição de caso B em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe do *Influenza* B (ac BH) em T₁ pelo título de ac BH em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac BH em T₁ (um mês após a administração da vacina) inferior a quatro vezes o título em T₀, prévio à vacinação.

Definição de caso para a resposta conjunta às três estirpes em T₁ – Participante que apresente um quociente dos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₁ pelos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento dos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₁ (um mês após vacinação) para os três componentes antigénicos da vacina inferior a quatro vezes os títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₀, prévios à vacinação.

Definição de caso AH₁ em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac AH₁ em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título de ac AH₁ em T₀, e que apresente um quociente do título de ac AH₁ em T₁ pelo título de ac AH₁ em T₆ superior a um, ou

seja, cujo título de ac AH₁ em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido inferior ao título de ac AH₁ verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de caso AH₃ em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac AH₃ em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente do título de ac AH₃ em T₁ pelo título de ac AH₃ em T₆ superior a um, ou seja, cujo título de ac AH₃ em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido inferior ao título verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de caso BH em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac BH em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente do título de ac BH em T₁ e o título de ac BH em T₆ superior a um, ou seja, cujo título de ac BH em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido inferior ao título verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de caso para a resposta conjunta às três estirpes em T₆ – Participante que tenha tido aumento dos títulos de ac AH₁, AH₃ ou B em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente dos títulos de ac AH₁, de ac AH₃ ou de ac BH em T₁ pelos títulos de ac AH₁, de ac AH₃ ou de ac BH em T₆ superior a um, ou seja, cujos títulos de anticorpos para pelo menos um dos três componentes da vacina em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido inferior aos títulos verificados em T₁ (apenas para as estirpes com resposta imunitária em T₁).

Foram excluídos da análise em T₆ os profissionais que apresentaram um título de anticorpos em T₆ superior ao título determinado em T₁.

3.8. Processamento e análise dos dados

Os dados foram recolhidos em suporte de papel. O tratamento estatístico dos dados teve suporte informático no programa *Statistical Package for Social Sciences – SPSS^R*, versão 14.0 para Windows.

Efectuou-se a análise descritiva univariada para caracterização da amostra em estudo (n=136) e posteriormente procedeu-se à análise estatística bivariada, relativamente a cada uma das definições de casos e de controlos em cada momento do estudo, T₁ (um mês após a vacinação) e T₆ (seis meses após a vacinação).

Na análise estatística bivariada, foram utilizados o teste *Qui-quadrado* e o teste *exacto de Fisher* para as variáveis nominais dicotómicas. O último foi utilizado sempre que, em alguma das células, a frequência esperada foi inferior a cinco.

As variáveis numéricas foram submetidas aos testes de *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk*, a fim de verificar a normalidade da distribuição das variáveis em estudo, nos grupos dos casos e dos controlos.

Quando estas variáveis foram assumidas como tendo uma distribuição normal, utilizou-se o teste *T de Student* para comparação entre médias, após aplicação do teste de *Levene* para determinação da homogeneidade das variâncias.

Foi também usado o teste de *Mann-Whitney* para comparação das medianas das variáveis numéricas, nos grupos dos casos e dos controlos.

Em todas as situações considerou-se um nível de significância de 5%.

Procedeu-se ainda ao cálculo do *odds ratio*, e dos respectivos intervalos de confiança a 95%, de forma a determinar a força das associações encontradas.

Os passos efectuados relativamente à análise estatística bivariada e também multivariada foram os seguintes:

1. Comparação dos casos e dos controlos relativamente à presença de *stress*, de acordo com os três critérios previamente definidos e ainda através da combinação dos três métodos.

2. Comparação dos casos e dos controlos relativamente às variáveis que poderiam relacionar-se com a resposta imunitária “insuficiente” à vacina contra a gripe (análise comparativa da homogeneidade dos casos e dos controlos relativamente às variáveis que poderiam estar relacionadas com uma deficiente resposta imunitária à vacina contra a gripe). Determinação do *odds ratio* de eventuais associações.
3. Investigação das variáveis simultaneamente associadas ao *stress* e à resposta imunitária “insuficiente” que pudessem constituir eventuais variáveis de confundimento.
4. Estudo do efeito do *stress* na resposta imunitária à vacina contra a gripe, ajustado para as variáveis de confundimento, utilizando para tal a análise de regressão logística múltipla e calculando o *odds ratio* ajustado para estas variáveis.
5. Estudo da associação entre os factores indutores de *stress* de natureza profissional e o *stress* na amostra estudada. Relativamente às características dos locais de trabalho, cada enfermeiro de serviços de internamento foi classificado como pertencendo a um serviço com determinada característica até à mediana ou superior a esta e também até ao P₇₅ ou superior a este, para o conjunto de enfermarias ou de UCI.
6. Finalmente, comparação dos casos e dos controlos relativamente aos factores indutores de *stress* de natureza profissional associados à presença de *stress* crónico.

3.9. Aspectos éticos

O protocolo do trabalho de investigação foi sujeito à aprovação da Comissão de Ética do hospital seleccionado para o estudo, após autorização pelo Conselho de Administração do mesmo hospital.

Os enfermeiros que concordaram em participar no estudo e que cumpriram os critérios de inclusão, preencheram o consentimento informado para participação no estudo (**anexo 1**).

Durante o trabalho de investigação foram cumpridos todos os princípios éticos expressos na Declaração de Helsínquia, nomeadamente, no que diz respeito à utilização de materiais biológicos.

4. Resultados

4.1. Análise descritiva univariada

Procedeu-se, inicialmente, à análise univariada das variáveis de interesse, de modo a caracterizar a amostra em estudo, conhecer a resposta de anticorpos para as três estirpes componentes da vacina contra a gripe e identificar a presença de *stress* crónico na amostra estudada.

Descreveram-se ainda as circunstâncias indutoras de *stress* identificadas pelos enfermeiros durante as entrevistas e as características dos locais de trabalho e da actividade profissional que podiam, eventualmente, constituir factores indutores de *stress* para aqueles profissionais.

4.1.1. Características sociodemográficas, da actividade e hábitos de vida dos participantes

A amostra foi constituída por 136 enfermeiros de um hospital central universitário, predominantemente do sexo feminino e de raça branca, cuja mediana de idades foi de vinte e nove anos, havendo apenas um indivíduo com idade igual ou superior a sessenta anos. Na sua maioria (72,1%) apresentaram, em T₀, um índice de massa corporal (IMC) considerado normal e apenas quatro tiveram um IMC compatível com magreza.

Cerca de setenta e oito por cento destes enfermeiros não tinham hábitos tabágicos e, na sua maioria, não consumiam regularmente suplementos vitamínicos. Apenas dois referiram estar a tomar suplementos de óleo de peixe, mas quase metade disse consumir regularmente iogurtes. Cerca de dois terços dormia, em média, pelo menos sete horas por dia e pouco mais de metade (54,4%) praticava actividade física regular, pelo menos uma vez por semana. Entre os que praticavam actividade física regular, 41,9% faziam-no

pelo menos três vezes por semana. O Quadro nº 10 sintetiza as características demográficas e os estilos de vida da amostra em estudo.

Quadro nº 10 - Características demográficas e estilos de vida da amostra em estudo (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Estatísticas descritivas para variáveis numéricas
Sexo	Masculino	22	16,2	\bar{x} : 33,0 s: 10,3 Mínimo-Máximo: 22 - 63 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 24,3-29,0-42,0
	Feminino	114	83,8	
Idade				
Raça	Branca	131	96,3	
	Outras raças	5	3,7	
IMC (Kg/m ²)	≤ 18,4	4	2,9	
	18,5 a 24,9	98	72,1	
	25 a 29,9	27	19,9	
	≥ 30	7	5,1	
Nº de horas sono diárias	Sete ou mais	90	66,2	
	Menos de sete	46	33,8	
Hábitos tabágicos	Sim	30	22,1	
	Não	106	77,9	
Suplementos vitamínicos	Sim	18	13,2	
	Não	118	86,8	
Consumo de óleo peixe	Sim	2	1,5	
	Não	134	98,5	
Consumo de iogurtes	Sim	63	46,3	
	Não	73	53,7	
Actividade física regular	Sim	74	54,4	
	Não	62	45,6	

Relativamente à história de vacinações anteriores contra a gripe, aproximadamente metade dos participantes (52,9%) disse ter efectuado aquela vacina alguma vez, sendo que nesses, a vacinação tinha sido maioritariamente efectuada no ano anterior ao estudo.

Quadro nº 11 - História de vacinações contra a gripe da amostra estudada (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta	Frequência relativa %
História de vacina contra a gripe	Sim	72	52,9
	Não	64	47,1
Vacina em 2006	Sim	60	44,1
	Não	76	55,9
Vacina em 2005	Sim	33	24,3
	Não	103	75,7
Vacina em 2004	Sim	21	15,4
	Não	115	84,6
Vacina em 2003	Sim	9	6,6
	Não	127	93,4

Os enfermeiros que constituíram a amostra em estudo trabalhavam predominantemente em sectores de internamento, os quais incluíram enfermarias ou unidades de cuidados intensivos (UCI) e prestavam cuidados de saúde a doentes, trabalhando na sua maioria por turnos. A média de horas de trabalho por semana era de quarenta e quatro horas (próximo da mediana de quarenta e duas horas), com um desvio padrão de oito horas e meia. Verificou-se ainda que a amostra era muito heterogénea relativamente à experiência profissional, existindo enfermeiros que tinham iniciado a sua actividade profissional há poucos meses e outros que, pelo contrário, tinham vários anos de experiência. Contudo, metade dos participantes exercia enfermagem há menos de trinta e oito meses, ou seja, até aproximadamente três anos (Quadro nº 12).

Quadro nº 12 - Algumas características da actividade profissional na amostra em estudo (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %	Estatísticas descritivas para variáveis numéricas
Sector de actividade	Enfermaria	84	61,8	
	UCI	26	19,1	
	Bloco Operatório	16	11,8	
	S. urgência	10	7,4	
Tipo de actividade	Prest. cuidados	122	89,7	
	Gestão	14	10,3	
Trabalho por turnos	Sim	96	70,6	
	Não	40	29,4	
Trabalho semanal (horas)				\bar{x} : 44,3 s: 8,5 Mínimo-Máximo: 35-75 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 40,0-42,0-42,0
Tempo de enfermagem (meses)				\bar{x} : 76,9 s: 88,2 Mínimo-Máximo: 1- 360 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 14,0-37,0-109,5

4.1.2. Títulos de anticorpos dirigidos às hemaglutininas AH₁, AH₃ e BH nos três momentos do estudo

Os títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina antes da vacinação (T₀) e um e seis meses após a vacinação (respectivamente em T₁ e T₆) para as estirpes AH₁N₁, AH₃N₂ e B, são apresentados nos Quadros nº 13, nº 14 e nº 15. Por motivos de simplificação, aquelas estirpes podem ser designadas de AH₁, AH₃ e B e os respectivos anticorpos dirigidos à hemaglutinina são designados de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH, conforme já

referido anteriormente. Uma vez que os títulos de anticorpos obtidos progrediram de acordo com uma progressão geométrica, determinou-se a média geométrica dos títulos dos anticorpos, em vez da sua média aritmética.

Pôde verificar-se que, em T_0 , a média geométrica dos títulos de ac AH_3 (48,6), assim como a mediana (40,0) foram inferiores às médias geométricas dos títulos de ac B (109,7) e de ac AH_1 (92,4) e às respectivas medianas (80,0). Contudo, a percentagem de indivíduos com anticorpos iguais ou superiores a quarenta foi aproximadamente igual para as estirpes AH_3 (63,2%) e AH_1 (64,7%), tendo sido superior para a estirpe B (85,7%). Relativamente à existência de uma titulação de anticorpos inferior a dez em T_0 , cinco indivíduos tinham aqueles títulos de ac AH_1 , um de ac AH_3 e nenhum de ac BH.

O aumento das médias geométricas dos títulos de anticorpos em T_1 , em relação a T_0 , foi superior para os ac AH_1 (11,1 vezes) comparativamente aos ac AH_3 (6,2 vezes) e ao ac BH (4,6 vezes). Também a mediana do aumento dos títulos dos anticorpos foi superior para os ac AH_1 , seguido dos ac BH e dos ac AH_3 . A percentagem de indivíduos que, em T_1 , não revelou um aumento de pelo menos quatro vezes o título de anticorpos em T_0 , e que constituiu o grupo dos casos para cada estirpe estudada foi de 33,3% (AH_1) de 36,8% (AH_3) e de 43,7% (B) dos indivíduos.

Em T_6 , as medianas das reduções dos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina para as três estirpes consideradas foi semelhante (mediana de dois), enquanto que a redução das médias geométricas variou entre 1,4 e 1,6. Os grupos dos casos para cada uma das estirpes, constituído pelos indivíduos em que se verificou redução dos respectivos títulos de anticorpos em T_6 comparativamente a T_1 (entre os indivíduos que apresentaram resposta em T_1) foi de 67,1% dos indivíduos para a estirpe B, de 64,8% dos indivíduos para a estirpe AH_1 e de 59,3% dos indivíduos para a estirpe AH_3 .

Dois participantes foram excluídos da análise dos casos AH_1 em T_6 , por terem apresentado aumento do título de ac AH_1 , entre T_1 e T_6 . Relativamente à análise dos casos AH_3 em T_6 , foram excluídos cinco participantes por se ter verificado um aumento do título de ac AH_3 , entre T_1 e T_6 . Apesar de mais cinco indivíduos também terem apresentado aumento do título de ac AH_3 entre T_1 e T_6 , eles não apresentaram resposta em T_1 , pelo que não cumpriam os critérios de inclusão na análise em T_6 . Pelo contrário,

nenhum indivíduo foi excluído da análise dos casos B em T₆ por se ter verificado aumento do título de ac BH, entre T₁ e T₆. De facto, ocorreu aumento do título daqueles anticorpos em três participantes, mas estes não cumpriam os critérios de inclusão para aquela análise.

Quadro nº 13 - Títulos de ac AH1 nos três tempos de estudo e casos AH1 em T₁ e em T₆

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %	Estatísticas descritivas para variáveis numéricas
Ac AH ₁ em T ₀ (n=135)				\bar{x} geométrica: 92,4 Mínimo-Máximo: 10-10240 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 20,0-80,0-320,0
Ac AH ₁ em T ₀ ≥ 40 (n=136)	Sim Não	88 48	64,7 35,3	
Ac AH ₁ em T ₁ (n=135)				\bar{x} geométrica: 1026,4 Mínimo-Máximo: 40-20480 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 320,0-1280,0-2560,0
Ac AH ₁ em T ₁ /ac AH ₁ em T ₀ (n=135)				\bar{x} geométrica: 11,1 Mínimo-Máximo: 0,5-1024,0 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 2,0-8,0-32,0
Caso AH₁ em T₁ (n=135)	Sim Não	45 90	33,3 66,7	
Ac AH ₁ em T ₆ (n= 133)				\bar{x} geométrica: 646,6 Mínimo-Máximo: 10-20480 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 320,0-640,0-2560,0
Ac AH ₁ em T ₁ /ac AH ₁ em T ₆ (n=133)				\bar{x} geométrica: 1,6 Mínimo-Máximo: 1-16 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 1,0-2,0-2,0
Caso AH₁ em T₆ (n=88)	Sim Não	57 31	64,8 35,2	

Quadro nº 14 - Títulos de ac AH₃ nos três tempos de estudo e casos AH₃ em T₁ e em T₆

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %	Estatísticas descritivas para variáveis numéricas
Ac AH ₃ em T ₀ (n=136)				\bar{x} geométrica: 48,6 Mínimo-Máximo: 10-5120 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 12,5-40,0-160,0
Ac AH ₃ em T ₀ ≥ 40 (n=136)	Sim Não	86 50	63,2 36,8	
Ac AH ₃ em T ₁ (n=136)				\bar{x} geométrica: 299,5 Mínimo-Máximo: 10-10240 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 160,0-320,0-640,0
Ac AH ₃ em T ₁ /ac AH ₃ em T ₀ (n=136)				\bar{x} geométrica: 6,2 Mínimo-Máximo: 0,5-256,0 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 2,0-8,0-16,0
Caso AH₃ em T₁ (n=136)	Sim Não	50 86	36,8 63,2	
Título de acAH ₃ em T ₆ (n=126)				\bar{x} geométrica: 213,9 Mínimo-Máximo: 10-10240 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 80,0-160,0-320,0
Ac AH ₃ em T ₁ /ac AH ₃ em T ₆ (n=126)				\bar{x} geométrica: 1,4 Mínimo-Máximo: 1-16 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 1,0-2,0-2,0
Caso AH₃ em T₆ (n=81)	Sim Não	48 33	59,3 40,7	

Quadro nº 15 - Títulos de ac BH nos três tempos de estudo e casos B em T₁ e em T₆

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %	Estatísticas descritivas para variáveis numéricas
Ac BH em T ₀ (n=136)				\bar{x} geométrica: 109,7 Mínimo-Máximo: 10-10240 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 40,0-80,0-160,0
Ac BH em T ₀ ≥ 40 (n=136)	Sim Não	116 20	85,7 14,7	
Ac BH em T ₁ (n=135)				\bar{x} geométrica: 502,8 Mínimo-Máximo: 40-20480 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 320,0-640,0-640,0
Ac BH em T ₁ /ac BH em T ₀ (n=135)				\bar{x} geométrica: 4,6 Mínimo-Máximo: 0,3-512 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 2,0-4,0-16,0
Caso B em T₁ (n=135)	Sim Não	59 76	43,7 56,3	
Ac BH em T ₆ (n=133)				\bar{x} geométrica: 332,7 Mínimo-Máximo: 20-10240 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 160,0-320,0-640,0
Ac BH em T ₁ /ac BH em T ₆ (n=133)				\bar{x} geométrica: 1,5 Mínimo-Máximo: 1-32 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 1,0-2,0-2,0
Caso B em T₆ (n=76)	Sim Não	51 25	67,1 32,9	

Por sua vez, o Quadro nº 16 apresenta o grupo dos casos em T₁ e em T₆, tendo em consideração a resposta imunitária de anticorpos dirigidos à hemaglutinina das três estirpes contempladas na vacina contra a gripe, conforme a definição apresentada no capítulo dos métodos.

Quadro nº 16 - Grupo dos casos e dos controlos em T₁ e em T₆

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %
Caso em T ₁ n=136	Sim	22	16,2
	Não	114	83,8
Caso em T ₆ n=113	Sim	94	82,2
	Não	19	16,8

Verificou-se que apenas 16,2% dos participantes não tiveram um aumento igual ou superior a quatro vezes os títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina entre T₀ e T₁, relativamente às três estirpes consideradas em simultâneo.

Contudo, entre os participantes que tiveram resposta em T₁, 82,2% apresentaram redução dos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina entre T₁ e T₆, para, pelo menos, uma das estirpes consideradas.

4.1.3. *Stress* na amostra em estudo

Os Quadros nº 17 e nº 18 sintetizam as variáveis que permitiram definir *stress* pelo método ou estratégia da triangulação (medido de três formas distintas), conforme apresentado no capítulo dos métodos.

Enquanto que 98,5 % dos enfermeiros referiram estar expostos a factores indutores de *stress* de natureza profissional, apenas 43,4% identificaram exposição prolongada a outro tipo de factores indutores de *stress*, em T₀. Os sintomas mais vezes referidos como relacionados com o *stress* foram as alterações do sono e do humor, a fadiga, a tensão muscular e as cefaleias de tensão, sendo que 71,3% dos participantes referiram sintomas.

As alterações comportamentais foram menos frequentes (22,8% dos participantes) e consistiram no aumento dos consumos de café e de tabaco, na alteração dos hábitos alimentares e no consumo de ansiolíticos.

Quadro nº 17 - Variáveis consideradas para a definição de *stress* pelo método da triangulação determinadas através da entrevista em T₀ (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %
Factores indutores de <i>stress</i> no local de trabalho	Sim	134	98,5
	Não	2	1,5
Factores indutores de <i>stress</i> não profissionais	Sim	59	43,4
	Não	77	56,6
<i>Stress</i> percebido há pelo menos um mês	Sim	82	60,3
	Não	54	39,7
Sintomas relacionados com <i>stress</i>	Sim	97	71,3
	Não	39	28,7
Alterações comportamentais relacionadas com <i>stress</i>	Sim	31	22,8
	Não	105	77,2

No Quadro nº 18, apresentam-se as pontuações nas escalas GHQ₁₂ e MBI-HSS (exaustão emocional, despersonalização e realização pessoal) obtidas na amostra estudada, em T₀, de acordo com os pontos de corte considerados nos métodos.

As medianas obtidas nas escalas GHQ₁₂ e na escala de exaustão emocional do MBI-HSS foram, respectivamente, de dois e meio e de dezanove e meio. Por sua vez, o segundo tercil obtido na escala de exaustão emocional do MBI-HSS foi de vinte e cinco, o qual permitiu definir o ponto de corte para exaustão emocional elevada. Enquanto que 50% da amostra teve uma pontuação superior ao ponto de corte na escala GHQ₁₂, somente 38% apresentou exaustão emocional elevada na escala de exaustão emocional do MBI-HSS.

Quadro nº 18 - Pontuações e classificações de acordo com os pontos de corte nas escalas GHQ₁₂ e MBI-HSS obtidas na amostra estudada, em T₀ (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %	Estatísticas descritivas para variáveis numéricas
Pontuação na escala GHQ ₁₂				\bar{x} : 3,0 s: 3,0 Mínimo-Máximo: 0-12 P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅ : 0,0-2,5-4,0
GHQ ₁₂ ≥ 3	Sim	68	50	
	Não	68	50	
Pontuação na escala de exaustão emocional				\bar{x} : 20,8 md: 19,5 s: 10,9 Mínimo-Máximo: 1 - 46 P _{33,3} -P _{66,7} :15-25
Exaustão emocional	Elevada	52	38,2	
	Média	43	31,6	
	Baixa	41	30,1	
Pontuação na escala de despersonalização				\bar{x} : 4,8 md: 3,0 s: 5,0 Mínimo – Máximo: 0 - 22 P _{33,3} -P _{66,7} :2,0- 6,0
Despersonalização	Elevada	53	39,0	
	Média	39	28,7	
	Baixa	44	32,4	
Pontuação na escala de realização pessoal				\bar{x} : 37,0 md: 38,0 s: 6,4 Mínimo – Máximo: 18 - 48 P _{33,3} – P _{66,7} : 35,0-40,0
Realização Pessoal	Elevada	53	39,0	
	Média	41	30,1	
	Baixa	42	30,9	

Ao utilizar a definição de *stress* adoptada no capítulo dos métodos (método da triangulação) perderam-se alguns casos de *stress* relativamente às utilizações isoladas da escala GHQ₁₂ (cinco casos) e do *stress* percebido crónico diagnosticado pela entrevista (oito casos), mas não se perdeu nenhum caso relativamente à utilização isolada da escala exaustão emocional (EE) do MBI – HSS.

Por questões de simplificação da escrita, a presença de *stress* pelo método da triangulação medido pelos vários métodos considerados, poderá ser referido apenas como *stress* usando a entrevista ou *stress* (entrevista), *stress* usando o GHQ₁₂ ou *stress* (GHQ₁₂) e *stress* usando a escala EE do MBI ou *stress* (EE do MBI), durante a apresentação dos resultados.

Quadro nº 19 - *Stress* pelo método da triangulação, definido pelos vários modos considerados nos métodos (n=136)

Variável em análise	Categoria da variável	Frequência absoluta n	Frequência relativa %
<i>Stress</i> (entrevista)	Sim	74	54,4
	Não	62	45,6
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Sim	63	46,3
	Não	73	53,7
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Sim	52	38,2
	Não	84	61,8
<i>Stress</i> (Combinação dos três métodos*)	Sim	61	44,9
	Não	75	55,1

* (*Stress* usando a entrevista e *stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *stress* usando a escala E.E. do MBI)

A concordância e discordância entre estes três métodos para avaliar a presença de *stress* apresentam-se nos Quadros nº 20, nº 21 e nº 22.

Quadro nº 20 - Concordância e discordância entre a presença de *stress* usando a entrevista e o GHQ₁₂

<i>Stress</i> (entrevista)	<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)		Total
	Sim	Não	
Sim	53	21	74
Não	10	52	62
Total	63	73	136

Em cinquenta e três participantes, os métodos “*stress* pelo método da triangulação usando a entrevista” e “*stress* pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂” detectaram simultaneamente a presença de *stress*, enquanto que em cinquenta e dois participantes ambos os métodos determinaram ausência de *stress*. A discordância entre estes dois métodos ocorreu em trinta e um participantes (Quadro nº 20).

Relativamente aos métodos “*stress* usando a entrevista” e “*stress* usando a escala EE do MBI”, os dois métodos detectaram *stress* em quarenta e dois participantes, enquanto que em cinquenta e dois, os dois métodos determinaram ausência de *stress*. A discordância ocorreu em quarenta e dois enfermeiros (Quadro nº 21).

Quadro nº 21 - Concordância e discordância entre *stress* usando a entrevista e a escala EE do MBI

<i>Stress</i> (entrevista)	<i>Stress</i> (EE do MBI)		Total
	Sim	Não	
Sim	42	32	74
Não	10	52	62
Total	52	84	136

Quando se determinou a presença de *stress* pelos métodos “*stress* pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂” e “*stress* pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI”, os dois métodos detectaram *stress* em trinta e oito participantes, enquanto que em cinquenta e nove, os dois métodos determinaram ausência de *stress*. A discordância ocorreu em trinta e nove participantes (Quadro nº 22).

Quadro nº 22 - Concordância e discordância entre *stress* usando o GHQ₁₂ e a escala EE do MBI

<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	<i>Stress</i> (EE do MBI)		Total
	Sim	Não	
Sim	38	25	63
Não	14	59	73
Total	52	84	136

4.1.4. Factores indutores de *stress* relacionados com o trabalho identificados pelos enfermeiros

A sobrecarga de trabalho foi o factor indutor de *stress* mais vezes referido pela totalidade da amostra estudada (58,8%), mas também pelo conjunto dos enfermeiros de internamento (61,8%).

Para o conjunto da amostra, sucederam-lhe os conflitos entre profissionais (53,7%), o estado clínico e a descompensação dos doentes (41,9%), o lidar com o sofrimento e a morte (39,7%) e, em 5º lugar, as condições físicas e as carências de material (20,6%).

Contudo, quando se considerou apenas os enfermeiros de serviços de internamento (enfermarias e UCI) o “lidar com o sofrimento e com a morte dos doentes” foi referido em segundo lugar, conjuntamente com os conflitos entre profissionais (Quadro nº 23).

Quadro nº 23 - Frequência absoluta e relativa dos cinco factores indutores de *stress* mais vezes referidos pela totalidade da amostra e pelos enfermeiros dos serviços de internamento (enfermarias e UCI)

Factor indutor de <i>stress</i>	Total da amostra (n=136)		Serviços de internamento (n=110)	
	n	%	n	%
Sobrecarga de trabalho	80	58,8 (1º)	68	61,8 (1º)
Conflitos entre profissionais	73	53,7 (2º)	53	48,2 (2º)
Estado clínico/descompensação de doentes	57	41,9 (3º)	43	39,1 (4º)
Lidar com o sofrimento e morte	54	39,7 (4º)	53	48,2 (2º)
Condições físicas /Carência de material	28	20,6 (5º)	27	24,5 (5º)

Entre os oitenta e quatro participantes que trabalhavam em enfermarias, os factores indutores de *stress* mais vezes identificados foram, por ordem decrescente, a sobrecarga de trabalho (referida por 64,3% dos enfermeiros), lidar com o sofrimento e com a morte dos doentes (identificada por 53,6% dos enfermeiros) e a existência de conflitos interpessoais com outros profissionais, que incluíram colegas do mesmo grupo profissional, de outros grupos profissionais ou chefias (Quadro nº 24).

Os factores indutores de *stress* foram classificados como muito intensos sempre que apresentaram uma intensidade de quatro ou de cinco numa escala de *Likert* (intervalo de um a cinco). Os factores indutores de *stress* anteriormente referidos foram classificados como muito intensos em, respectivamente, 70,4%, 64,4% e 39,0% dos casos. Apesar do receio de falhar ter sido identificado por apenas 11,9% dos enfermeiros, oito em dez enfermeiros referiram-no como um factor indutor de *stress* muito intenso.

Quadro nº 24 - Factores indutores de *stress* identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em enfermarias

Factor indutor de <i>stress</i>	Freq. absoluta	Freq. relativa	Intensidade					Intensidade 4 ou 5 (freq. relativa)
			1	2	3	4	5	
Sobrecarga de trabalho	54	64,3%	0	2	14	26	12	70,4%
Lidar com o sofrimento e morte	45	53,6%	0	0	16	20	9	64,4%
Conflitos entre profissionais	41	48,8%	1	8	16	12	4	39,0%
Estado clínico/descompensação de doentes	25	29,8%	1	1	10	8	5	52,0%
Condições físicas /carência de material	19	22,6%	0	2	9	5	3	8/19
Conflitos com doentes ou familiares	16	19,0%	0	2	5	6	3	9/16
Trabalho por turnos	13	15,5%	0	0	9	3	1	4/13
Receio de falhar	10	11,9%	0	0	2	6	2	8/10
Falhas de comunicação entre a equipa	7	8,3%	0	1	3	2	1	3/7
Dificuldade em conciliar a vida pessoal e profissional	6	7,1%	0	2	2	2	0	2/6
Riscos para a saúde	2	2,4%	0	0	1	1	0	1/2

O factor indutor de *stress* mais vezes referido pelos vinte e seis enfermeiros pertencentes a UCI foi o estado clínico e a descompensação dos doentes (69,2% dos enfermeiros), seguido da sobrecarga de trabalho (53,8%) e dos conflitos relacionais entre profissionais (46,2%). O lidar com o sofrimento e com a morte dos doentes apenas foi referido por 30,8% dos profissionais, apesar de metade dos enfermeiros que identificaram este factor indutor de *stress* lhe tivesse atribuído uma intensidade de quatro ou de cinco na escala de *Likert* (Quadro nº 25).

Quadro nº 25 - Factores indutores de *stress* identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em UCI

Factor indutor de <i>stress</i>	Freq. absoluta	Freq. relativa	Intensidade					Intensidade 4 ou 5 (freq. relativa)
			1	2	3	4	5	
Estado clínico/descompensação de doentes	18	69,2%	0	1	4	10	3	13/18
Sobrecarga de trabalho	14	53,8%	0	1	3	4	6	10/14
Conflitos relacionais entre profissionais	12	46,2%	0	3	6	3	0	3/12
Lidar com o sofrimento e com a morte	8	30,8%	0	0	4	1	3	4/8
Trabalho por turnos	8	30,8%	0	0	5	3	0	3/8
Receio de falhar	5	19,2%	0	0	1	2	2	4/5
Condições físicas /carência de material	2	7,7%	0	0	1	1	0	1/2
Conflitos com familiares	1	3,8%	0	0	1	0	0	0/1
Dificuldade em conciliar a vida pessoal e profissional	1	3,8%	0	1	0	0	0	0/1

Os conflitos interpessoais entre profissionais foram identificados pelos dezasseis enfermeiros que trabalhavam em blocos operatórios, constituindo o factor indutor de *stress* mais vezes referido por este grupo de profissionais, seguido do estado clínico e descompensação dos doentes e da sobrecarga de trabalho (Quadro nº 26).

Quadro nº 26 - Factores indutores de *stress* identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em blocos operatórios

Factor indutor de <i>stress</i>	Freq. absoluta	Freq. relativa	Intensidade					Intensidade 4 ou 5 (freq. relativa)
			1	2	3	4	5	
Conflitos relacionais entre profissionais	16	16/16	0	0	5	8	3	11/16
Estado clínico/descompensação de doentes	9	9/16	0	0	2	4	3	7/9
Sobrecarga de trabalho	5	5/16	0	0	1	2	2	4/5
Condições físicas /carência de material	5	5/16	0	1	1	3	0	3/5
Receio de falhar	3	3/16	0	0	1	2	0	2/3
Riscos para a saúde	1	1/16	0	0	0	0	1	1/1
Trabalho por turnos	1	1/16	0	0	0	1	0	1/1
Lidar com o sofrimento e com a morte	1	1/16	0	0	1	0	0	0/1

Entre o grupo de dez enfermeiros que trabalhavam em serviços de urgência (de adultos e de pediatria), a sobrecarga de trabalho, os conflitos relacionais com doentes ou com familiares e o estado clínico/descompensação dos doentes foram os principais factores indutores de *stress* identificados. Neste contexto profissional, os conflitos com doentes e familiares foram citados por mais enfermeiros do que os conflitos com outros profissionais (Quadro nº 27).

Quadro nº 27 - Factores indutores de *stress* identificados pelos enfermeiros que trabalhavam em serviços de urgência

Factor indutor de <i>stress</i>	Freq. absoluta	Freq. relativa	Intensidade					Intensidade 4 ou 5 (freq. relativa)
			1	2	3	4	5	
Sobrecarga de trabalho	7	7/10	0	0	0	4	3	7/7
Conflitos com doentes ou familiares	6	6/10	0	1	3	0	2	2/6
Estado clínico/descompensação de doentes	5	5/10	0	0	2	1	2	3/5
Conflitos relacionais entre profissionais	4	4/10	0	2	1	1	0	1/4
Dificuldade em conciliar a vida pessoal e profissional	2	2/10	0	0	2	0	0	0/2
Condições físicas /carência de material	2	2/10	0	0	1	1	0	1/2
Trabalho por turnos	1	1/10	1	0	0	0	0	0/1

4.1.5. Características dos serviços de internamento que podem constituir eventuais factores indutores de *stress* para os enfermeiros

Os enfermeiros participantes pertenciam a vinte e nove enfermarias e sete UCI, onde as tarefas de enfermagem eram semelhantes e estavam relacionadas com a prestação de cuidados de enfermagem a doentes internados. No entanto, essas enfermarias e UCI tinham características distintas entre si, nomeadamente em relação às taxas de letalidade, número de doentes falecidos, défice de enfermeiros, taxas de ocupação e percentagem relativa de doentes idosos, consideradas em relação aos nove meses que antecederam o início do estudo.

O Quadro nº 28 sintetiza algumas das características daqueles serviços de internamento (enfermarias e UCI) que podiam, eventualmente, constituir factores indutores de *stress* para os enfermeiros daqueles locais de trabalho.

Quadro nº 28 - Características dos serviços de internamento, determinadas com base nos dados mensais dos nove meses que antecederam o início do estudo

	Taxa de letalidade	Nº de doentes falecidos	Défice de enfermeiros	Taxa de ocupação	Percentagem de doentes internados com idade ≥ 65 anos
UCI					
\bar{x}	17,8	36,1	-0,9	77,3	41,2
s	7,8	23,9	4,1	9,7	12,5
md	18,9	26,0	0,0	80,5	43,0
P ₂₅ - P ₇₅	12,2-24,7	20,0-54,0	-4,0-4,0	66,7-84,4	36,1-48,8
Enfermarias					
\bar{x}	5,4	36,4	1,8	90,2	37,9
s	4,6	30,1	3,0	11,0	25,8
md	5,2	25,5	2,0	91,2	41,5
P ₂₅ - P ₇₅	1,5-8,6	13,0-63,5	0,3-4,0	84,5-96,7	11,6-65,2

Para cada característica estudada, cada enfermeiro de serviços de internamento (n= 108) foi individualmente classificado como pertencendo a um serviço cuja característica em causa era ou não superior à mediana (md) (característica moderadamente elevada) e, ainda, era ou não superior ao P₇₅ (característica muito elevada) do conjunto das enfermarias ou do conjunto das UCI a que pertenciam os enfermeiros do estudo (Quadro nº 29). Duas enfermeiras não foram consideradas nesta análise por não terem pertencido sempre ao mesmo serviço durante a realização do estudo e nos nove meses que precederam o seu início.

Quadro nº 29 - Distribuição dos enfermeiros dos serviços de internamento de acordo com as características dos respectivos serviços (n=108)

Variável em análise	Categorias da variável	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Taxa de letalidade moderadamente elevada (> md)	Sim	56	51,9
	Não	52	48,1
Taxa de letalidade muito elevada (> P ₇₅)	Sim	30	27,8
	Não	78	72,2
Nº de doentes falecidos moderadamente elevado (> md)	Sim	58	53,7
	Não	50	46,3
Nº de doentes falecidos muito elevado (> P ₇₅)	Sim	26	24,1
	Não	82	75,9
Défice de enfermeiros moderadamente elevado (> md)	Sim	39	36,1
	Não	69	63,9
Défice de enfermeiros muito elevado (> P ₇₅)	Sim	14	13,0
	Não	94	87,0
Taxa de ocupação moderadamente elevada (> md)	Sim	53	49,1
	Não	55	50,9
Taxa de ocupação muito elevada (> P ₇₅)	Sim	27	25,0
	Não	81	75,0
Percentagem de idosos moderadamente elevada (> md)	Sim	55	50,9
	Não	53	49,1
Percentagem de idosos muito elevada (> P ₇₅)	Sim	28	25,9
	Não	80	74,1

À excepção do défice de enfermeiros, em que apenas 36,1% e 13,0% dos enfermeiros se situavam, respectivamente, acima da md e acima do P₇₅, para as restantes características estudadas a distribuição foi de, aproximadamente, 50% e 25% dos enfermeiros que pertenciam a serviços de internamento.

4.2. Estudo da associação da variável *stress* com a resposta imunitária à vacina contra a gripe

Procedeu-se ao estudo da associação entre *stress* (tendo em conta as três definições de *stress* consideradas no capítulo dos métodos e ainda a combinação dos três métodos de acordo com o critério definido nesse mesmo capítulo) e a resposta imunitária à vacina contra a gripe (grupos dos casos e dos controlos para as três estirpes componentes da vacina contra a gripe isoladamente e em conjunto, em T₁ (um mês após a vacinação) e em T₆ (seis meses após a vacinação)).

Exploraram-se também associações entre outras variáveis e a resposta imunitária à vacinação. Posteriormente, naquelas em que se verificou associação com a resposta

imunitária à vacinação, investigou-se ainda a sua associação com o *stress*, de modo a identificar eventuais variáveis de confundimento.

Finalmente, a variável *stress* e ainda as outras variáveis associadas com a resposta imunitária, foram integradas numa análise de regressão logística múltipla e calculados os *odds ratio* ajustados e os respectivos intervalos de confiança a 95%.

4.2.1. Estudo da associação entre a presença de *stress* e a resposta imunitária à vacina contra a gripe em T₁

Neste subcapítulo, apresentam-se os resultados obtidos relativamente à distribuição da variável *stress*, avaliada de três modos distintos e também através da combinação dos três métodos, nos grupos dos casos e dos controlos para cada uma das estirpes virais componentes da vacina contra a gripe e para as três em conjunto, tendo em consideração a resposta imunitária um mês após a administração da vacina contra a gripe.

Não se verificou diferença estatisticamente significativa nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₁ relativamente à presença de *stress* pelo método da triangulação medido pelos três modos considerados nem pela combinação dos três métodos, a um nível de confiança de 95% (Quadros nº 30 e nº 31).

Quadro nº 30 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₁ (n=135)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₁ em T ₁ (n=45)		Grupo dos controlos AH ₁ em T ₁ (n=90)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	28	62,2	46	51,1
	Sem <i>stress</i>	17	37,8	44	48,9
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	19	42,2	44	48,9
	Sem <i>stress</i>	26	57,8	46	51,1
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	16	35,6	36	40,0
	Sem <i>stress</i>	29	64,4	54	60,0
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	20	44,4	41	45,6
	Sem <i>stress</i>	25	55,6	49	54,4

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 31 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controles AH₁ em T₁, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	1,575	0,759 – 3,272	0,221
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,764	0,371 – 1,572	0,464
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,828	0,394 – 1,738	0,617
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,956	0,466 – 1,963	0,903

À semelhança do encontrado para os grupos dos casos e dos controles AH₁ em T₁, não se verificou diferença estatisticamente significativa na distribuição da presença de *stress*, medida por qualquer uma das três formas consideradas nem pela combinação dos três métodos, nos grupos dos casos AH₃ em T₁ e dos controles AH₃ em T₁, a um nível de confiança de 95% (Quadros nº 32 e nº 33).

Quadro nº 32 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controles AH₃ em T₁ (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₃ em T ₁ (n=50)		Grupo dos controles AH ₃ em T ₁ (n=86)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	27	54,0	47	54,7
	Sem <i>stress</i>	23	46,0	39	45,3
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	20	40,0	43	50,0
	Sem <i>stress</i>	30	60,0	43	50,0
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	15	30,0	37	43,0
	Sem <i>stress</i>	35	70,0	49	57,0
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	20	40,0	41	47,7
	Sem <i>stress</i>	30	60,0	45	52,3

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 33 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controles AH₃ em T₁, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Interv. confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	0,974	0,484 – 1,961	0,941
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,667	0,329 – 1,351	0,259
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,568	0,271 – 1,190	0,132
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,732	0,361 – 1,483	0,386

Os grupos dos casos e dos controlos B em T₁, também não apresentaram diferenças com significado estatístico, ao nível de confiança estabelecido, relativamente à variável *stress* (Quadros nº 34 e nº 35).

Quadro nº 34 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁ (n=135)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos B em T ₁ (n=59)		Grupo dos controlos B em T ₁ (n=76)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	31	52,5	43	56,6
	Sem <i>stress</i>	28	47,5	33	43,4
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	24	40,7	39	51,3
	Sem <i>stress</i>	35	59,3	37	48,7
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	22	37,3	30	39,5
	Sem <i>stress</i>	37	62,7	46	60,5
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	24	40,7	37	48,7
	Sem <i>stress</i>	35	59,3	39	51,3

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 35 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	0,850	0,429 – 1,683	0,640
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,651	0,327 – 1,293	0,219
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,912	0,453 – 1,836	0,796
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,723	0,364 – 1,437	0,354

Os grupos dos casos e dos controlos em T₁ foram definidos de forma a considerar a resposta imunitária às três estirpes da vacina contra a gripe no seu conjunto, sendo o grupo dos casos em T₁ constituído pelos enfermeiros que apresentaram um aumento do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina para as três estirpes consideradas, inferior a quatro vezes os títulos prévios à mesma, um mês após a vacinação.

Tal como se observou relativamente aos grupos dos casos e dos controlos em T₁ para cada estirpe isoladamente, a distribuição da variável *stress*, avaliada de três modos distintos e também pela combinação dos três métodos, não revelou diferenças

estatisticamente significativas nos grupos dos casos e dos controles considerando as três estirpes em simultâneo, ao nível de confiança considerado (Quadros nº 36 e nº 37).

Quadro nº 36 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controles em T₁ (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos em T ₁ (n=22)		Grupo dos controles em T ₁ (n=114)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	15	68,2	59	51,8
	Sem <i>stress</i>	7	31,8	55	48,2
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	10	45,5	53	46,5
	Sem <i>stress</i>	12	54,5	61	53,5
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	7	31,8	45	39,5
	Sem <i>stress</i>	15	68,2	69	60,5
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	11	50,0	50	43,9
	Sem <i>stress</i>	11	50,0	64	56,1

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 37 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controles em T₁, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	1,998	0,758 – 5,267	0,157
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,959	0,384 – 2,398	0,929
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,716	0,271 – 1,892	0,499
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	1,280	0,513 – 3,193	0,596

4.2.2. Estudo da associação entre *stress* e redução dos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina em T₆

Em T₆, ou seja, seis meses após a vacinação, foi considerado caso relativamente a cada estirpe viral, qualquer participante que tenha tido resposta imunológica um mês após a vacinação, mas que apresentou uma diminuição do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina seis meses após aquela, comparativamente ao título obtido em T₁.

Neste subcapítulo, apresentam-se os resultados obtidos relativamente à distribuição da variável *stress*, avaliada de três modos distintos e pela combinação dos três métodos, nos

grupos dos casos e dos controlos para cada uma das estirpes virais componentes da vacina contra a gripe e para as três em conjunto, conforme a definição de caso em T₆.

Relativamente à distribuição da variável *stress*, avaliada nos três modos considerados e também pela combinação dos três métodos, verificou-se que, em T₆, a presença de *stress* foi mais frequente no grupo dos casos AH₁ em T₆ que nos respectivos controlos, independentemente do método considerado para medir o *stress* (Quadro nº 38 e Gráficos nº 1, nº 2, nº 3 e nº 4).

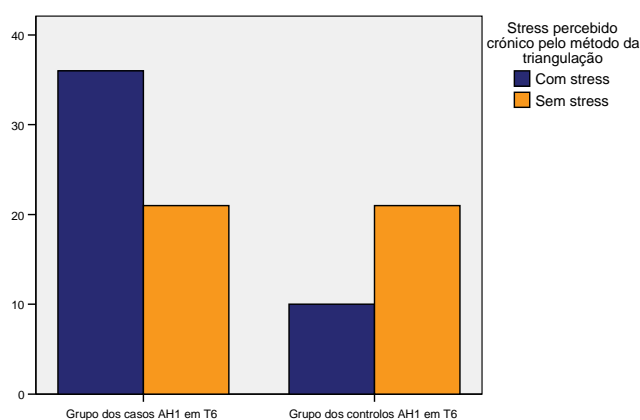
Quadro nº 38 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆ (n=88)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (n=57)		Grupo dos controlos AH ₁ em T ₆ (n=31)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> crónico (entrevista)	Com <i>stress</i>	36	63,2	10	32,3
	Sem <i>stress</i>	21	36,8	21	67,7
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	33	57,9	11	35,5
	Sem <i>stress</i>	24	42,1	20	64,5
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	25	43,9	10	32,3
	Sem <i>stress</i>	32	56,1	21	67,7
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	34	59,6	7	22,6
	Sem <i>stress</i>	23	40,4	24	77,4

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala E.E. do MBI)

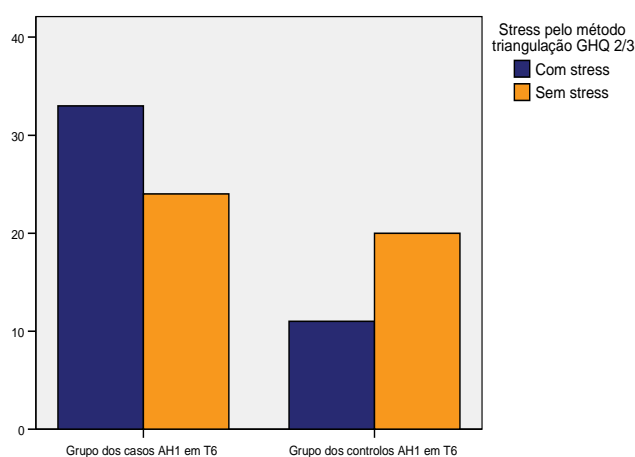
O Gráfico nº 1 representa a distribuição da variável *stress*, avaliada pelo método da triangulação utilizando a entrevista, no grupo dos casos e dos controlos AH₁ em T₆. Neste gráfico, e também no Quadro nº 38, observa-se que o grupo dos casos AH₁ em T₆ teve maior proporção de indivíduos com *stress* (63,2%) comparativamente ao grupo dos dos respectivos controlos (32,3%).

Gráfico nº 1 - Representação gráfica da distribuição da variável *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista, nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆



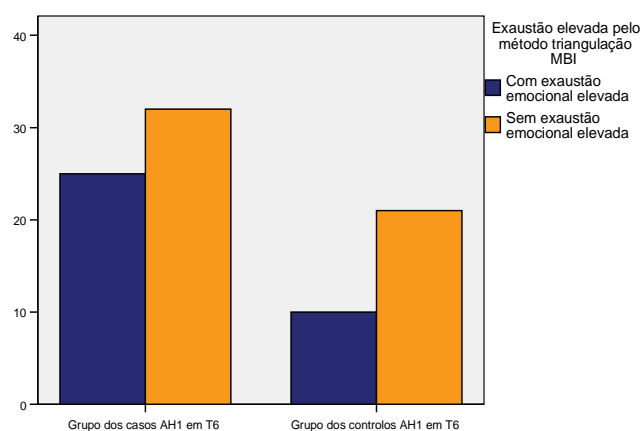
Por sua vez, o Gráfico nº 2 representa a distribuição da variável *stress* avaliada pelo método da triangulação utilizando o questionário GHQ₁₂, no grupo dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, tendo-se também verificado que o grupo dos casos apresentou uma proporção de indivíduos com *stress* superior ao grupo dos controlos.

Gráfico nº 2 - Representação gráfica da distribuição da variável *stress* medida pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂, nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆



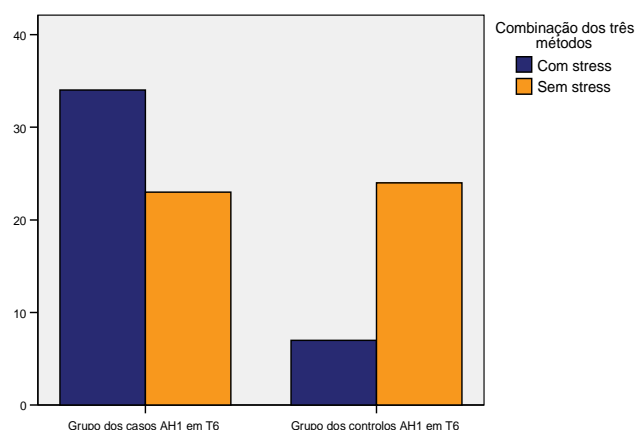
A presença de *stress*, quando esta foi avaliada pelo método da triangulação, mas usando a escala EE do MBI, também ocorreu em maior proporção no grupo dos casos que no grupo dos controlos AH₁ em T₆ (Gráfico nº 3).

Gráfico nº 3 - Representação gráfica da distribuição da variável *stress* medida pelo método da triangulação usando a escala EE-MBI nos grupos dos casos e dos controles AH₁ em T₆



De modo idêntico, uma maior proporção de enfermeiros no grupo dos casos AH₁ em T₆ apresentavam *stress*, avaliado pela combinação dos três métodos, comparativamente ao grupo controle (Gráfico nº 4).

Gráfico nº 4 - Representação gráfica da distribuição da variável *stress* combinando os três métodos nos grupos dos casos e dos controles AH₁ em T₆



A análise estatística destes dados, quando se ignorou a existência de possíveis variáveis de confundimento e se aceitou um nível de significância de 5%, revelou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo dos casos AH₁ em T₆ e o grupo dos controles AH₁ em T₆, em relação à presença de *stress*. O *stress* foi mais frequente no grupo dos casos AH₁ em T₆, ou seja, naqueles em que, seis meses após a vacinação, ocorreu uma diminuição do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina existentes em T₁,

comparativamente ao grupo controlo AH₁ em T₆ (que mantiveram o mesmo título de anticorpos AH₁, entre T₁ e T₆). Esta associação com significado estatístico foi encontrada quando se avaliou a presença de *stress* utilizando a entrevista, usando o questionário GHQ₁₂ e também pela combinação dos três métodos (Quadro nº 39).

Quadro nº 39 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> percebido crónico (entrevista)	3,600	1,427 – 9,084	0,006
<i>Stress</i> (usando a escala GHQ ₁₂)	2,500	1,012 – 6,176	0,045
<i>Stress</i> (usando a escala E.E. do MBI)	1,641	0,656 – 4,104	0,288
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	5,068	1,875 – 13,700	0,001

Assim, os *odds ratio* observados (ainda sem considerar eventuais variáveis de confundimento) indicam que um enfermeiro com *stress*, medido pelo método da triangulação utilizando a entrevista, tem um risco 3,6 vezes superior de ter diminuição do título de anticorpos AH₁, seis meses após a vacinação, relativamente a um enfermeiro sem *stress*. Por sua vez, quando a presença de *stress* é determinada pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂, um enfermeiro com *stress*, tem um risco 2,5 vezes superior de ter diminuição do título de anticorpos AH₁, seis meses após a vacinação, comparativamente a um enfermeiro sem *stress*. Quando a presença de *stress* é determinada pela combinação dos três métodos, um enfermeiro com *stress* tem um risco cinco vezes superior de ter diminuição do título de anticorpos AH₁, seis meses após a vacinação, comparativamente a um enfermeiro sem *stress* (Quadro nº 39).

Apesar de a amostra em estudo incluir apenas indivíduos saudáveis, sem doenças imunitárias ou neoplásicas conhecidas, decidiu-se não se excluir da amostra cinco participantes com história de asma brônquica ligeira intermitente, actualmente sem medicação regular e sem crises há pelo menos um ano.

A análise dos dados revelou que a presença de *stress* no grupo dos casos AH₁ em T₆ após exclusão destes cinco participantes, continuou a ser superior à dos respectivos controlos (Quadro nº 40).

Quadro nº 40 - Distribuição da variável stress nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, excluindo os indivíduos com história de asma brônquica (n=83)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (n=55)		Grupo dos controlos AH ₁ em T ₆ (n=28)	
		n	%	n	%
Stress (entrevista)	Com stress	35	63,6	9	32,1
	Sem stress	20	36,4	19	67,9
Stress (GHQ ₁₂)	Com stress	33	60,0	10	35,7
	Sem stress	22	40,0	18	64,3
Stress (EE do MBI)	Com stress	24	43,6	9	32,1
	Sem stress	31	56,4	19	67,9
Stress (combinação dos três métodos)*	Com stress	33	60,0	6	21,4
	Sem stress	22	40,0	22	78,6

*(Stress usando a entrevista e Stress usando a escala GHQ₁₂) ou (Stress usando a entrevista e Stress usando a escala EE do MBI)

Pela observação do Quadro nº 41, verifica-se que a associação com significado estatístico se manteve, ao nível de significância de 5%, entre a presença de *stress*, avaliada pelo método da triangulação utilizando a entrevista, usando o questionário GHQ₁₂ e também pela combinação dos três métodos, e o grupo dos casos AH₁ em T₆, após exclusão dos indivíduos que referiram história de asma brônquica intermitente.

Quadro nº 41 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, excluindo os indivíduos com história de asma brônquica, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Stress (entrevista)	3,694	1,408 – 9,695	0,007
Stress (GHQ ₁₂)	2,700	1,052 – 6,930	0,036
Stress (EE do MBI)	1,634	0,629 – 4,249	0,312
Stress (combinação dos três métodos)	5,500	1,922 – 15,742	0,001

Ao contrário do que se observou relativamente à associação entre a presença de *stress*, pelo menos quando avaliada de dois modos distintos e também pela combinação dos três métodos, e o grupo dos casos AH₁ em T₆, não se verificou diferença estatisticamente significativa na distribuição do *stress*, medido em qualquer uma das formas consideradas no capítulo dos métodos, no grupo dos casos e controlos AH₃ em T₆, a um nível de confiança de 95% (Quadros nº 42 e nº 43).

Quadro nº 42 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₆ (n=81)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₃ em T ₆ (n=48)		Grupo dos controlos AH ₃ em T ₆ (n=33)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	25	52,1	21	63,6
	Sem <i>stress</i>	23	47,9	12	36,4
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	26	54,2	17	51,5
	Sem <i>stress</i>	22	45,8	16	48,5
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	20	41,7	16	48,5
	Sem <i>stress</i>	28	58,3	17	51,5
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	23	47,9	18	54,5
	Sem <i>stress</i>	25	52,1	15	45,5

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 43 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₆, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	0,621	0,251 – 1,539	0,302
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	1,112	0,458 – 2,703	0,814
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,759	0,311 – 1,851	0,544
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,767	0,315 – 1,865	0,558

Tal como se observou com o grupo dos casos AH₃ em T₆, também não se encontrou associação entre a presença de *stress* e o grupo dos casos B em T₆, a um nível de confiança de 95% (Quadros nº 44 e nº 45).

Quadro nº 44 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆ (n=76)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos B em T ₆ (n=51)		Grupo dos controlos B em T ₆ (n=25)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	26	51,0	17	68,0
	Sem <i>stress</i>	25	49,0	8	32,0
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	27	52,9	12	48,0
	Sem <i>stress</i>	24	47,1	13	52,0
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	17	33,3	13	52,0
	Sem <i>stress</i>	34	66,7	12	48,0
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	22	43,1	15	60,0
	Sem <i>stress</i>	29	56,9	10	40,0

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 45 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controles B em T₆, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	0,489	0,179 – 1,335	0,160
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	1,219	0,468 – 3,177	0,686
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,462	0,174 – 1,226	0,118
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,506	0,191 – 1,339	0,167

O grupo dos casos em T₆ incluiu os participantes que apresentaram títulos de anticorpos em T₆ inferiores aos títulos em T₁ relativamente a qualquer das estirpes componentes da vacina contra a gripe, para a qual se tinha verificado resposta imunitária em T₁. A distribuição da presença de *stress* nos grupos dos casos e dos controles em T₆ apresenta-se no Quadro nº 46.

Quadro nº 46 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controles em T₆ (n= 113)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos em T ₆ (n=94)		Grupo dos controles em T ₆ (n=19)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	51	54,3	7	36,8
	Sem <i>stress</i>	43	45,7	12	63,2
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	47	50,0	6	31,6
	Sem <i>stress</i>	47	50,0	13	68,4
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	39	41,5	6	31,6
	Sem <i>stress</i>	55	58,5	13	68,4
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	45	47,9	5	26,3
	Sem <i>stress</i>	49	52,1	14	73,7

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Apesar de a proporção da presença de *stress* no grupo dos casos em T₆, avaliada pelos três métodos em separado e pela combinação dos três métodos, ter sido superior quando comparada com a do grupo controlo, as diferenças verificadas entre os dois grupos não foram estatisticamente significativas, a um nível de confiança de 95%, apesar do valor de p ter sido próximo de 0,05 quando se avaliou a presença de *stress* através da combinação dos três métodos (Quadro nº 47).

Quadro nº 47 - Análise estatística da distribuição da variável stress nos grupos dos casos e dos controlos em T6, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Interv. confiança 95%	p
Stress (entrevista)	2,033	0,736 – 5,620	0,166
Stress (GHQ ₁₂)	2,167	0,759 – 6,182	0,142
Stress (EE do MBI)	1,536	0,537 – 4,394	0,421
Stress (combinação dos três métodos)	2,571	0,857 – 7,713	0,084

4.2.3. Estudo da associação de outras variáveis para além da variável *stress* com o grupo dos casos AH₁ em T₆

A distribuição de algumas variáveis categóricas que poderiam constituir variáveis de confundimento relativamente à associação entre a presença de *stress* e o grupo dos casos AH₁ em T₆, são apresentadas no Quadro nº 48. Verificou-se que, tanto no grupo dos casos AH₁ em T₆ como no grupo dos controlos, nenhum elemento consumia óleo de peixe, pelo que essa variável não foi analisada.

Quadro nº 48 - Distribuição de outras variáveis categóricas, para além do *stress*, nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (n= 57)		Grupo dos controlos AH ₁ em T ₆ (n= 31)	
		n	%	n	%
Sexo	Masculino	5	8,8	7	22,6
	Feminino	52	91,2	24	77,4
Raça	Raça branca	53	93,0	31	100
	Outras raças	4	7,0	0	0,0
Horas diárias de sono	≥ 7	37	64,9	23	74,2
	< 7	20	35,1	8	25,8
Hábitos tabágicos actuais	Fumador	10	17,5	9	29,0
	Não fumador	47	82,5	22	71,0
Suplementos vitamínicos	Sim	10	17,5	4	12,9
	Não	47	82,5	27	87,1
Consumo de óleo de peixe	Sim	0	0,0	0	0,0
	Não	57	100	31	100
Consumo de iogurtes	Sim	27	47,4	15	48,4
	Não	30	52,6	16	51,6
Actividade física regular	Sim	28	49,1	20	64,5
	Não	29	50,9	11	35,5
Vacina contra a gripe anterior	Sim	17	29,8	12	38,7
	Não	40	70,2	19	61,3
Vacina em 2006	Sim	14	24,6	11	35,5
	Não	43	75,4	20	64,5
Título de ac AH ₁ em T ₀ ≥ 40	Sim	25	43,9	17	54,8
	Não	32	56,1	14	45,2

A análise estatística efectuada revelou não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, em relação às variáveis consideradas (Quadro nº 49).

Quadro nº 49 - Análise estatística da distribuição de algumas variáveis categóricas nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, através do teste do Qui-quadrado ou do teste exacto de Fisher

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Sexo	0,330	0,095 – 1,145	0,103**
Raça	0,631	0,536 – 0,743	0,293**
Horas diárias de sono	0,643	0,244 – 1,699	0,372*
Hábitos tabágicos actuais	0,520	0,185 – 1,461	0,211*
Suplementos vitamínicos	1,436	0,410 – 5,025	0,762**
Consumo de iogurtes	0,960	0,400 – 2,304	0,927*
Actividade física regular	1,883	0,765 – 4,634	0,166*
Vacina contra a gripe anterior	0,673	0,268 – 1,687	0,397*
Vacina em 2006	0,592	0,229 – 1,533	0,278*
Título de ac AH ₁ em T ₀ ≥ 40	0,643	0,267 – 1,551	0,325*

* Valor de p obtido através do teste do Qui-quadrado

** Valor de p obtido através do teste exacto de Fisher

Relativamente à distribuição das variáveis numéricas nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, verificou-se que a média e a mediana das idades foi mais elevada no grupo dos casos do que nos controlos, enquanto que a média e a mediana dos títulos de ac AH₁ em T₀ foi inferior no grupo dos casos (Quadro nº 50). Contudo, a diferença entre as medianas não foi estatisticamente significativa, para o nível de significância considerado (Quadro nº 51).

Quadro nº 50 - Distribuição das variáveis numéricas nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (n=57)	Grupo dos controlos AH ₁ em T ₆ (n=31)
Idade	\bar{x}	35,3	30,7
	s	11,1	9,6
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	25,5-31,0-43,0	24,0-26,0-31,0
	Min-Máx	23 - 63	22 - 56
IMC	\bar{x}	23,3	23,9
	s	3,5	4,5
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	21,3-22,7-24,8	20,7-22,0-24,9
	Min-Máx	17,7 - 37,8	18,0 - 37,5
Título de ac AH ₁ em T ₀	\bar{x} geométrica	32,9	51,2
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	10,0-20,0-80,0	10,0-40,0-160,0
	Min-Máx	10 - 640	10 - 1280
	\bar{x} geométrica	1133,4	1530,7
Título de ac AH ₁ em T ₁	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	320,0-1280,0-2560,0	640,0-1280,0-5120,0
	Min-Máx	40 - 20480	160 - 20480
Quociente do título de ac AH ₁ em T ₁ pelo título em T ₀	\bar{x} geométrica	34,4	29,9
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	8,0-32,0-128,0	8,0-32,0-128,0
	Min-Máx	4,0 - 1024,0	4,0 - 1024,0

Os testes de *Kolmogorov-Smirnov* e de *Shapiro-Wilk* não permitiram aceitar a distribuição das variáveis numéricas como normal, à excepção do IMC no grupo dos casos que apresentou um p superior a 0,05 no teste de *Kolmogorov-Smirnov* (mas não no de *Shapiro-Wilk*). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as medianas das variáveis consideradas nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, apesar dos valores de p para o teste *Mann-Whitney* relativamente à análise estatística da variável “idade” ter sido de 0,072 (Quadro nº 51).

Quadro nº 51 - Análise estatística da distribuição das variáveis numéricas nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo dos casos AH ₁ em T ₆ Teste K-S* (p)	Grupo dos controlos AH ₁ em T ₆ Teste K-S* (p)	Grupo dos casos AH ₁ em T ₆ Teste S-W** (p)	Grupo dos Controlos AH ₁ em T ₆ Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (casos-contrólos)	Teste <i>Mann-Whitney</i> (p)
Idade	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	5,0	0,072
IMC	0,070	0,001	<0,001	<0,001	0,7	0,793
Título de ac AH ₁ em T ₀	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-20,0	0,276
Título de ac AH ₁ em T ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0	0,265
Quociente do título de ac AH ₁ em T ₁ pelo título em T ₀	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0	0,652

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*

** Teste *Shapiro-Wilk*

4.2.4. Estudo da associação da variável *stress* com a variável idade para o total de casos e controlos AH₁ em T₆

De modo a verificar se a variável idade se comportava como uma verdadeira variável de confundimento (para um nível de significância de 0,1, a mediana e a média das idades era superior no grupo dos casos AH₁ em T₆, embora não tivesse significado estatístico ao nível de significância considerado neste estudo), analisou-se a associação entre a idade e a presença de *stress*, para o total dos casos e dos controlos AH₁ em T₆.

O Quadro nº 52 apresenta a distribuição da variável idade nos grupos com e sem *stress*, quando a variável *stress* foi avaliada pelo método da triangulação usando a entrevista.

Quadro nº 52 - Distribuição da variável idade nos grupos com *stress* e sem *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista, para o total dos casos e controlos AH₁ em T₆ (n=88)

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo com <i>stress</i> (entrevista) (n=46)	Grupo sem <i>stress</i> (entrevista) (n=42)
Idade	\bar{x}	33,5	33,8
	md	29,0	28,0
	s	10,1	11,6
	Diferença interquartil	17	21
	Min-Máx	23 - 63	22 - 56

Uma vez que os valores de p nos testes de *Kolmogorov-Smirnov* e de *Shapiro-Wilk* foram inferiores a 0,05, a distribuição da variável idade nos grupos com *stress* e sem *stress* avaliado pelo método da triangulação utilizando a entrevista, não pôde ser assumida como normal, pelo que se procedeu à comparação entre as medianas da idade naqueles grupos. Verificou-se que não havia diferença estatisticamente significativa entre as medianas das idades nos grupos com *stress* e sem *stress* avaliado por aquele método, de acordo com o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* (Quadro nº 53).

Quadro nº 53 - Análise estatística da distribuição da variável idade nos grupos com *stress* e sem *stress*, avaliado pelo método da triangulação usando a entrevista, para o total dos casos e controlos AH₁ em T₆, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo com <i>stress</i> Teste K-S* (p)	Grupo sem <i>stress</i> Teste K-S* (p)	Grupo com <i>stress</i> Teste S-W** (p)	Grupo sem <i>stress</i> Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (grupo com <i>stress</i> - grupo sem <i>stress</i>)	Teste <i>Mann-Whitney</i> (p)
Idade	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,0	0,725

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*

** Teste *Shapiro-Wilk*

De modo idêntico, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre as medianas das idades nos grupos com *stress* e sem *stress* avaliado pelo método da triangulação usando o questionário GHQ₁₂, de acordo com o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* (Quadro nº 54 e nº 55).

Quadro nº 54 - Distribuição da variável idade nos grupos com *stress* e sem *stress* pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂, para o total dos casos e controlos AH₁ em T₆ (n=88)

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo com <i>stress</i> (GHQ) n=44	Grupo sem <i>stress</i> (GHQ) n=44
Idade	\bar{x}	34,3	33,0
	md	29,0	29,0
	s	11,5	10,1
	Diferença interquartil	18	18
	Min-Máx	22 - 63	23 - 54

Quadro nº 55 - Análise estatística da distribuição da variável idade nos grupos com *stress* e sem *stress*, avaliado pelo método da triangulação e usando o GHQ₁₂, para o total de casos e controlos AH₁ em T₆, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo com <i>stress</i> Teste K-S* (p)	Grupo sem <i>stress</i> Teste K-S* (p)	Grupo com <i>stress</i> Teste S-W** (p)	Grupo sem <i>stress</i> Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (grupo com <i>stress</i> - grupo sem <i>stress</i>)	Teste <i>Mann-Whitney</i> (p)
Idade	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0	0,625

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*

** Teste *Shapiro-Wilk*

Quando o *stress* foi avaliado através da combinação dos três métodos, também não se verificou diferença estatisticamente significativa entre as medianas das idades nos grupos com *stress* e sem *stress* (Quadros nº 56 e nº 57).

Quadro nº 56 - Distribuição da variável idade nos grupos com *stress* e sem *stress* avaliado pela combinação dos três métodos, para o total dos casos e controlos AH₁ em T₆ (n=88)

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo com <i>stress</i> (combinação dos três métodos) n=41	Grupo sem <i>stress</i> (combinação dos três métodos) n=47
Idade	\bar{x}	33,7	33,6
	md	29,0	28,0
	s	10,3	11,3
	Diferença interquartil	17	18
	Min-Máx	23 - 63	22 - 56

Quadro nº 57 - Análise estatística da distribuição da variável idade nos grupos com *stress* e sem *stress*, avaliado pela combinação dos três métodos, para o total de casos e controlos AH₁ em T₆, através do teste de *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo com <i>stress</i> Teste K-S* (p)	Grupo sem <i>stress</i> Teste K-S* (p)	Grupo com <i>stress</i> Teste S-W** (p)	Grupo sem <i>stress</i> Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (grupo com <i>stress</i> - grupo sem <i>stress</i>)	Teste <i>Mann-Whitney</i> (p)
Idade	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,0	0,586

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*

** Teste *Shapiro-Wilk*

Deste modo, pôde verificar-se que a variável idade não se comportou como uma verdadeira variável de confundimento.

4.2.5. Análise multivariada das variáveis associadas ao grupo dos casos AH₁ em T₆

Apesar de a variável *stress*, avaliada pelo método da triangulação utilizando a entrevista, usando o questionário GHQ₁₂, ou medida pela combinação dos três métodos, ter sido a única variável associada ao grupo dos casos AH₁ em T₆, decidiu-se introduzir a variável idade na análise de regressão logística múltipla. Esta opção foi devida ao facto de existir, na bibliografia consultada, alguma indicação de que a idade possa influenciar a manutenção da resposta imunitária e também porque, na análise efectuada, os valores de p relativamente à diferença entre medianas e à diferença entre médias, apesar de terem sido superiores a 0,05, foram inferiores a 0,1, indicando que a um nível de confiança de 90 %, as medianas e as médias de idades nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆ seriam diferentes.

Por outro lado, a bibliografia consultada também sugere que os títulos de anticorpos basais poderão influenciar a resposta imunitária, pelo menos quando entendida como o aumento de pelo menos quatro vezes o título de anticorpos (BEYER et al., 1996). A titulação dos anticorpos em T₀ e em T₁ poderia eventualmente interferir nas diferenças dos resultados encontrados na associação entre *stress* e o grupo dos casos para cada estirpe em T₆, pelo que se efectuou a análise de regressão logística múltipla integrando também aquelas variáveis apesar de, na análise bivariada, não se ter encontrado associação com aqueles títulos.

Quadro nº 58 - Análise multivariada da variável associada ao grupo dos casos AH₁ em T₆ (presença de *stress* medida pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂), além das variáveis ac AH₁ em T₀, ac AH₁ em T₁ e idade, através da regressão logística múltipla

Variável em análise	Odds ratio ajustado	Intervalo de confiança 95%	p
Idade	1,038	0,989 – 1,089	0,134
Stress (GHQ₁₂)	2,733	1,039 – 7,186	0,042
Ac AH ₁ T ₀	0,998	0,995 – 1,000	0,100
Ac AH ₁ T ₁	1,000	1,000 – 1,000	0,793

Relativamente ao *stress* avaliado pelo método da triangulação usando o questionário GHQ₁₂, verificou-se que a sua associação com o grupo dos casos AH₁ em T₆ manteve o significado estatístico, ao nível de significância considerado de 5%. O *odds ratio* ajustado foi de 2,733 (Quadro nº 58), muito próximo do não ajustado, de 2,500 (Quadro nº 39). A associação da variável idade e das titulações de ac AH₁ em T₀ e de ac AH₁ em T₁ com o grupo AH₁ em T₆ mantiveram-se sem significado estatístico.

Verificou-se que o modelo foi estatisticamente significativo ($p=0,029$) e ainda que o modelo usado foi adequado, pois a hipótese nula não foi rejeitada no teste de *Hosmer e Lemeshow* ($p = 0,106$). O modelo revelou uma taxa de validade de 65,9.

Por sua vez o Quadro nº 59 mostra a análise multivariada que inclui a variável idade, os títulos de ac AH₁ em T₀ e de ac AH₁ em T₁ e o *stress*, determinado pelo método da triangulação, mas utilizando a entrevista.

Quadro nº 59 - Análise multivariada da variável associada ao grupo dos casos AH₁ em T₆ (presença de *stress* medida pelo método da triangulação usando a entrevista), além das variáveis ac AH₁ em T₀, ac AH₁ em T₁ e idade, através da regressão logística múltipla

Variável em análise	Odds ratio ajustado	Intervalo de confiança 95%	p
Idade	1,043	0,994 – 1,094	0,083
Stress (entrevista)	3,643	1,371 – 9,684	0,010
Ac AH ₁ T ₀	0,999	0,996 – 1,001	0,236
Ac AH ₁ T ₁	1,000	1,000 – 1,000	0,987

Verificou-se que a associação do *stress* com o grupo dos casos AH₁ em T₆ manteve o significado estatístico, ao nível de significância de 5%. O *odds ratio* ajustado foi de 3,643 (Quadro nº 59), muito próximo do *odds ratio* não ajustado, de 3,600 (Quadro nº

39). Por sua vez, a associação do grupo dos casos AH₁ em T₆ com as restantes variáveis não teve significado estatístico, ao nível de confiança de 95%.

Verificou-se que o modelo foi estatisticamente significativo ($p=0,009$) e ainda que o modelo usado foi adequado, pois a hipótese nula não foi rejeitada no teste de *Hosmer* e *Lemeshow* ($p = 0,761$). O modelo revelou uma taxa de validade de 71,6.

Finalmente, o Quadro n° 60 mostra a análise multivariada que inclui a variável idade, os títulos de ac AH₁ em T₀ e de ac AH₁ em T₁ e o *stress*, determinado pela combinação dos três métodos.

Quadro n° 60 - Análise multivariada da variável associada ao grupo dos casos AH₁ em T₆ (presença de *stress* medida pela combinação dos três métodos), além das variáveis ac AH₁ em T₀, ac AH₁ em T₁ e idade, através da regressão logística múltipla

Variável em análise	Odds ratio ajustado	Intervalo de confiança 95%	p
Idade	1,044	0,994 – 1,096	0,087
Stress (combinação dos três métodos)	5,223	1,828 – 14,924	0,002
Ac AH ₁ T ₀	0,999	0,996 – 1,001	0,255
Ac AH ₁ T ₁	1,000	1,000 – 1,000	0,892

A associação entre a presença de *stress* (avaliado pela combinação dos três métodos) e o grupo dos casos AH₁ em T₆ manteve o significado estatístico, ao nível de significância de 5%. O *odds ratio* ajustado foi de 5,223 (Quadro n° 60), muito próximo do *odds ratio* não ajustado, de 5,068 (Quadro n° 39).

Por sua vez, a associação do grupo dos casos AH₁ em T₆ com as restantes variáveis não teve significado estatístico, ao nível de confiança de 95%.

Verificou-se que o modelo foi estatisticamente significativo ($p=0,002$) e ainda que o modelo usado foi adequado, pois a hipótese nula não foi rejeitada no teste de *Hosmer* e *Lemeshow* ($p = 0,679$). O modelo revelou uma taxa de validade de 73,9.

4.3. Títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina e história vacinal nos grupos dos casos e dos controlos para as estirpes componentes da vacina da gripe

No sentido de explorar eventuais justificações para o facto de se ter encontrado associação entre a presença de *stress* e a redução do título de anticorpos AH₁ entre T₁ e T₆, sem que aquela associação se tenha verificado relativamente às estirpes AH₃ ou B, efectuou-se o estudo da associação dos respectivos títulos de anticorpos dirigidos às hemaglutininas em T₀ e em T₁ e também da história vacinal, com os grupos dos casos e controlos AH₃ e B em T₆.

Averiguou-se também a associação entre o título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina em T₀ e a história vacinal contra a gripe, com os grupos dos casos e controlos em T₁, para cada estirpe componente da vacina.

Realizou-se ainda, para os grupos dos casos que estavam associados a história de vacinações anteriores contra a gripe, o estudo da associação entre o *stress* com o grupo dos casos e dos controlos, excluindo os indivíduos com vacinações prévias contra a gripe.

4.3.1. Títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina e história vacinal nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ e B, em T₆

Relativamente aos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₆, e apesar da proporção dos indivíduos que efectuaram anteriormente a vacina contra a gripe (e também no ano de 2006) ter sido superior no grupo dos casos, esta diferença não teve significado estatístico (Quadros nº 61 e nº 62). Do mesmo modo, a proporção de indivíduos em cada grupo que tinha um nível de ac AH₃ em T₀ igual ou superior a quarenta, também não era significativamente diferente.

Quadro nº 61 - História vacinal contra a gripe e títulos de ac AH₃ ≥40 em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₆

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₃ em T ₆ (n= 48)		Grupo dos controlos AH ₃ em T ₆ (n= 33)	
		n	%	n	%
Vacina contra a gripe anterior	Sim	19	39,6	10	30,3
	Não	29	60,4	23	69,7
Vacina em 2006	Sim	14	29,2	7	21,2
	Não	34	70,8	26	78,8
Título de ac AH ₃ ≥ 40 em T ₀	Sim	24	50,0	13	39,4
	Não	24	50,0	20	60,6

Quadro nº 62 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac AH₃ ≥40 em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₆, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Interv. confiança 95%	p
Vacina contra a gripe anterior	1,507	0,588 – 3,862	0,392
Vacina em 2006	1,529	0,540 – 4,332	0,422
Título de ac AH ₃ ≥ 40 em T ₀	1,538	0,626 – 3,779	0,346

A média geométrica dos títulos de AH₃ em T₀ foi muito próxima no grupo dos casos AH₃ em T₆ comparativamente aos controlos, embora a mediana tenha sido superior no grupo dos casos AH₃ em T₆. Por sua vez, a média geométrica e a mediana dos títulos de ac AH₃ em T₁ e também do aumento do título dos ac AH₃ verificado entre T₀ e T₁, foram superiores no grupo dos casos AH₃ em T₆ (Quadro nº 63).

Quadro nº 63 - Distribuição dos títulos de ac AH₃ em T₀ e em T₁ nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₆

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo dos casos AH ₃ em T ₆ (n=48)	Grupo dos controlos AH ₃ em T ₆ (n=33)
Título de ac AH ₃ em T ₀	\bar{x} geométrica	27,1	27,4
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	10,0-30,0-40,0	10,0-20,0-60,0
	Min-Máx	10 - 160	10 - 1280
Título de ac AH ₃ em T ₁	\bar{x} geométrica	465,6	320,0
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	160,0-640,0-640,0	80,0-320,0-640,0
	Min-Máx	40 - 10240	40 - 10240
Quociente do título de ac AH ₃ em T ₁ pelo título em T ₀	\bar{x} geométrica	17,2	11,7
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	8,0-16,0-32,0	4,0-8,0-32,0
	Min-Máx	4,0 - 256,0	4,0 - 128,0

Contudo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente às medianas, para nenhuma das variáveis consideradas (Quadro nº 64).

Quadro nº 64 - Análise estatística dos títulos de ac AH₃ em tempos diferentes nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₆, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo dos casos AH ₃ em T ₆ Teste K-S* (p)	Grupo dos controlos AH ₃ em T ₆ Teste K-S* (p)	Grupo dos casos AH ₃ em T ₆ Teste S-W** (p)	Grupo dos controlos AH ₃ em T ₆ Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (Casos-contrólos)	Teste Mann-Whitney (p)
Título de ac AH ₃ em T ₀	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	10,0	0,475
Título de ac AH ₃ em T ₁	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	320,0	0,276
Quociente do título de ac AH ₃ em T ₁ pelo título em T ₀	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	8,0	0,075

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*

** Teste *Shapiro-Wilk*

Quando foram comparados os grupos dos casos e dos controlos B em T₆, verificou-se que no grupo dos casos existia maior proporção de indivíduos que tinham sido anteriormente vacinados e também que tinham efectuado a vacina em 2006 (Quadro nº 65).

Quadro nº 65 - História vacinal contra a gripe e títulos de ac BH ≥ 40 em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos B em T ₆ (n= 51)		Grupo dos controlos B em T ₆ (n= 25)	
		n	%	n	%
Vacina contra a gripe anterior	Sim	19	37,3	3	12,0
	Não	32	62,7	22	88,0
Vacina em 2006	Sim	15	29,4	1	4,0
	Não	36	70,6	24	96,0
Título de ac BH ≥ 40 em T ₀	Sim	27	52,9	13	52,0
	Não	24	47,1	12	48,0

A análise estatística efectuada revelou que aquela diferença tinha significado estatístico, a um nível de confiança de 95% (Quadro nº 66).

Quadro nº 66 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac BH ≥ 40 em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Vacina contra a gripe anterior	4,354	1,148 – 16,515	0,023
Vacina em 2006	10,000	1,238 – 80,776	0,011
Título de ac BH ≥ 40 em T ₀	1,038	0,398 – 2,707	0,938

Relativamente às variáveis numéricas consideradas, verificou-se que a média e a mediana dos títulos de ac BH em T₀ foram inferiores no grupo dos casos B em T₆, enquanto que a média dos títulos de ac BH em T₁ foi aproximadamente idêntica. Por sua vez, a média e a mediana do quociente dos títulos de ac BH em T₁ pelos títulos de ac BH em T₀ também foi superior no grupo dos casos (Quadro nº 67).

Quadro nº 67 - Distribuição dos títulos de ac BH em T₀ e em T₁ nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo dos casos B em T ₆ (n=51)	Grupo dos controlos B em T ₆ (n=25)
Título de ac BH em T ₀	\bar{x} geométrica	50,4	67,7
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	20,0-40,0-80,0	40-80,0-120,0
	Min-Máx	10 - 640	10 - 320
Título de ac BH em T ₁	\bar{x} geométrica	675,7	676,5
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	320,0-640,0-1280,0	320,0-640,0-1280,0
	Min-Máx	40 - 20480	160 - 10240
Quociente do título de ac BH em T ₁ pelo título em T ₀	\bar{x} geométrica	13,4	10,0
	P ₂₅ -P ₅₀ -P ₇₅	4,0-16,0-32,0	4,0-8,0-16,0
	Min-Máx	4,0 - 512,0	4,0 - 64,0

Contudo, a análise estatística realizada revelou não existirem diferenças significativas entre as medianas das variáveis estudadas nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆.

Quadro nº 68 - Análise estatística dos títulos de ac BH em tempos diferentes nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo dos casos B em T ₆ Teste K-S* (p)	Grupo dos controlos B em T ₆ Teste K-S* (p)	Grupo dos casos B em T ₆ Teste S-W** (p)	Grupo dos controlos B em T ₆ Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (casos-contrólos)	Teste Mann-Whitney (p)
Título de ac BH em T ₀	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-40,0	0,180
Título de ac BH em T ₁	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,0	0,852
Quociente do título de ac BH em T ₁ pelo título em T ₀	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	8,0	0,246

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*

** Teste *Shapiro-Wilk*

4.3.2. Títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina e história vacinal nos grupos dos casos e dos controlos AH₁, AH₃ e B em T₁

Apesar de não se ter verificado qualquer associação entre a presença de *stress* e a resposta imunitária à vacinação em T₁ relativamente a qualquer das estirpes consideradas, averiguou-se a existência de associações entre outras variáveis nomeadamente, título de anticorpos em T₀, história de vacinação anterior, e também em

2006, e existência de títulos de anticorpos iguais ou superiores a quarenta em T₀, para as respectivas estirpes virais.

Relativamente ao grupo dos casos AH₁ em T₁, uma maior proporção de indivíduos tinha sido previamente vacinada comparativamente ao grupo controlo AH₁ em T₁, e a diferença entre grupos tinha significado estatístico. Todos os indivíduos pertencentes ao grupo dos casos AH₁ em T₁ tinham um título de ac AH₁ em T₀ igual ou superior a quarenta, enquanto que, no grupo dos controlos, menos de metade apresentava um título de ac AH₁ em T₀ igual ou superior a quarenta, diferença esta que tinha significado a nível estatístico (Quadros nº 69 e nº 70).

Quadro nº 69 - História vacinal e títulos de ac AH₁ em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₁

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₁ em T ₁ (n= 45)		Grupo dos controlos AH ₁ em T ₁ (n=90)	
		n	%	n	%
Vacina contra a gripe anterior	Sim	41	91,1	30	33,3
	Não	4	8,9	60	66,7
Vacina em 2006	Sim	34	75,6	26	28,9
	Não	11	24,4	64	71,1
Título de ac AH ₁ ≥ 40 em T ₀	Sim	45	100,0	42	46,7
	Não	0	0,0	48	53,3

Quadro nº 70 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac AH₁ ≥ 40 em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₁, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	P
Vacina contra a gripe anterior	20,500	6,714 – 62,598	< 0,001
Vacina em 2006	7,608	3,356 – 17,249	< 0,001
Título de ac AH ₁ em T ₀ ≥ 40	50,286*	6,638 – 380,936*	< 0,001

*Para efectuar o cálculo estatístico do *odds ratio* relativo à variável “Título de ac AH₁ em T₀” foi necessário substituir o número de indivíduos no grupo dos casos AH₁ em T₀ com ac AH₁ inferiores a quarenta de zero para um, pelo que o *odds ratio* real ainda é superior ao determinado (OR 50,286)

A estatística descritiva relativa aos títulos de ac AH₁ em T₀ apresenta-se no Quadro nº 71. Verificou-se que a média geométrica e a mediana são mais elevadas no grupo dos casos AH₁ em T₁, sendo a diferença entre as medianas dos títulos de ac AH₁ em T₀ no grupo dos casos e dos controlos AH₁ em T₁ estatisticamente significativa (Quadro nº 72).

Quadro nº 71 - Distribuição dos títulos de ac AH₁ em T₀ nos grupos dos casos e controlos AH₁ em T₁

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo dos casos AH ₁ em T ₁ (n=45)	Grupo dos controlos AH ₁ em T ₁ (n=90)
Título de ac AH ₁ em T ₀	\bar{x} geométrica	565,8	37,3
	md	640,0	20,0
	P ₂₅ - P ₇₅	160,0 – 1280,0	10,0 – 80,0
	Min-Máx	80 - 10240	10 - 1280

Quadro nº 72 - Análise estatística da variável título de ac AH₁ em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₁, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo dos casos AH ₁ em T ₁ Teste K-S* (p)	Grupo dos controlos AH ₁ em T ₁ Teste K-S* (p)	Grupo dos casos AH ₁ em T ₁ Teste S-W** (p)	Grupo dos Controlos AH ₁ em T ₁ Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (casos-contrólos)	Teste Mann-Whitney (p)
Título de ac AH ₁ em T ₀	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	620,0	< 0,001

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*** Teste *Shapiro-Wilk*

Em relação ao grupo dos casos AH₃ em T₁ verificou-se existir, tal como para o grupo dos casos AH₁ em T₁, uma maior proporção de vacinados e de indivíduos com títulos de ac AH₃ em T₀ igual ou superior a quarenta quando comparados ao respectivo grupo controlo, diferença esta estatisticamente significativa (Quadros nº 73 e nº 74).

Quadro nº 73 - História vacinal e títulos de ac AH₃ em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₃ em T ₁ (n=50)		Grupo dos controlos AH ₃ em T ₁ (n=86)	
		n	%	n	%
Vacina contra a gripe anterior	Sim	39	78,0	33	38,4
	Não	11	22,0	53	61,6
Vacina em 2006	Sim	36	72,0	24	27,9
	Não	14	28,0	62	72,1
Título de ac AH ₃ ≥ 40 em T ₀	Sim	46	92,0	40	46,5
	Não	4	8,0	46	53,5

Quadro nº 74 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac AH₃ ≥ 40 em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Vacina contra a gripe anterior	5,694	2,564 – 12,646	< 0,001
Vacina em 2006	6,643	3,055 – 14,442	< 0,001
Título de ac AH ₃ ≥ 40 em T ₀	13,225	4,376 – 39,973	< 0,001

A média geométrica e a mediana dos títulos de ac AH₃ em T₀ também foram superiores no grupo dos casos AH₃ em T₁, comparativamente com o grupo dos controlos (Quadro nº 75) e a diferença entre medianas foi estatisticamente significativa (Quadro nº 76).

Quadro nº 75 - Distribuição dos títulos de ac AH₃ em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo dos casos AH ₃ em T ₁ (n=50)	Grupo dos controlos AH ₃ em T ₁ (n=86)
Título de ac AH ₃ em T ₀	\bar{x} geométrica	130,0	27,4
	md	160,0	20,0
	P ₂₅ - P ₇₅	80,0 – 160,0	10,0 – 40,0
	Min-Máx	10 - 5120	10 - 1280

Quadro nº 76 - Análise estatística da variável título de ac AH₃ em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo dos casos AH ₃ em T ₁ Teste K-S* (p)	Grupo dos controlos AH ₃ em T ₁ Teste K-S* (p)	Grupo dos casos AH ₃ em T ₁ Teste S-W** (p)	Grupo dos Controlos AH ₃ em T ₁ Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (casos-contrólos)	Teste Mann-Whitney (p)
Título de ac AH ₃ em T ₀	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	140,0	< 0,001

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*

** Teste *Shapiro-Wilk*

Do mesmo modo, o grupo dos casos B em T₁ também apresentou uma maior proporção de indivíduos vacinados e de indivíduos com títulos de ac BH igual ou superior a quarenta em T₀ (Quadro nº 77), diferença que foi estatisticamente significativa (Quadro nº 78).

Quadro nº 77 - História vacinal e títulos de ac BH em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos B em T ₁ (n=59)		Grupo dos controlos B em T ₁ (n=76)	
		n	%	n	%
Vacina contra a gripe anterior	Sim	49	83,1	22	28,9
	Não	10	16,9	54	71,1
Vacina em 2006	Sim	44	74,6	16	21,1
	Não	15	25,4	60	78,9
Título de ac B em T ₀	≥ 40	58	98,3	57	75,0
	< 40	1	1,7	19	25,0

Quadro nº 78 - Análise estatística da distribuição da história vacinal e dos títulos de ac BH ≥ 40 em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Vacina contra a gripe anterior	12,027	5,184 – 27,904	< 0,001
Vacina em 2006	11,000	4,920 – 24,596	< 0,001
Título de ac B ≥ 40 em T ₀	19,333	2,504 – 149,257	< 0,001

Tal como para os grupos dos casos AH₁ em T₁ e dos casos AH₃ em T₁, a média geométrica e a mediana dos títulos dos respectivos anticorpos dirigidos à hemaglutinina em T₀ foram significativamente superiores no grupo dos casos B em T₁ em relação ao grupo dos controlos B em T₁ (Quadros nº 79 e nº 80).

Quadro nº 79 - Distribuição dos títulos de ac BH em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁

Variável em análise	Estatísticas descritivas	Grupo dos casos B em T ₁ (n=59)	Grupo dos controlos B em T ₁ (n=76)
Título de ac BH em T ₀	\bar{x} geométrica	256,0	55,5
	md	160,0	60,0
	P ₂₅ - P ₇₅	160,0 – 640,0	25,0 – 80,0
	Min-Máx	20 - 10240	10 - 640

Quadro nº 80 - Análise estatística da variável título de ac BH em T₀ nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁, através do teste *Mann-Whitney*

Variável em análise	Grupo dos casos B em T ₁ Teste K-S* (p)	Grupo dos controlos B em T ₁ Teste K-S* (p)	Grupo dos casos B em T ₁ Teste S-W** (p)	Grupo dos Controlos B em T ₁ Teste S-W** (p)	Diferença entre medianas (casos-contrólos)	Teste <i>Mann-Whitney</i> (p)
Título de ac BH em T ₀	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	100,0	< 0,001

* Teste *Kolmogorov-Smirnov*** Teste *Shapiro-Wilk*

4.3.3. Estudo da associação entre *stress* e o grupo dos casos e dos controlos relativos a cada estirpe vacinal, em T₁ e em T₆, em participantes sem vacinações anteriores

Uma vez que a história de vacinação anterior contra a gripe estava associada aos grupos dos casos AH₁, AH₃ e B em T₁, estudou-se a associação entre *stress* e grupo dos casos AH₁, AH₃ e B em T₁, exclusivamente entre os indivíduos que nunca tinham efectuado vacinações contra a gripe. Tal como observado com o conjunto da amostra independentemente da história vacinal anterior, não se verificou associação entre o *stress* e o grupo dos casos AH₁, AH₃ e B, em T₁, após exclusão daqueles indivíduos (Quadros nº 81 ao nº 86).

Quadro nº 81 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₁, em participantes sem vacinações anteriores (n= 64)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₁ em T ₁ (n=4)		Grupo dos controlos AH ₁ em T ₁ (n=60)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	3	75,0	35	58,3
	Sem <i>stress</i>	1	25,0	25	41,7
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	2	50,0	33	55,0
	Sem <i>stress</i>	2	50,0	27	45,0
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	1	25,0	31	51,7
	Sem <i>stress</i>	3	75,0	29	48,3
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	2	50,0	33	55,0
	Sem <i>stress</i>	2	50,0	27	45,0

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala E.E. do MBI)

Quadro nº 82 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₁, em participantes sem vacinações anteriores, através do teste exacto de Fisher

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	2,143	0,210 – 21,819	0,640
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,818	0,108 – 6,198	1,000
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,312	0,031 – 3,170	0,613
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,818	0,108 – 6,198	1,000

Quadro nº 83 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁, em participantes sem vacinações anteriores (n= 64)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₃ em T ₁ (n=11)		Grupo dos controlos AH ₃ em T ₁ (n=53)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	6	54,5	32	60,4
	Sem <i>stress</i>	5	45,5	21	39,6
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	4	36,4	31	58,5
	Sem <i>stress</i>	7	63,6	22	41,5
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	3	27,3	29	54,7
	Sem <i>stress</i>	8	72,7	24	45,3
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	5	45,5	30	56,6
	Sem <i>stress</i>	6	54,5	23	43,4

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 84 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁, em participantes sem vacinações anteriores, através do teste exacto de *Fisher*

Variável em análise	Odds ratio	Interv. confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	0,788	0,213 – 2,913	0,746
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,406	0,106 – 1,556	0,203
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,310	0,074 – 1,301	0,098
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,639	0,173 – 2,357	0,526

Quadro nº 85 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁, em participantes sem vacinações anteriores (n= 64)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos B em T ₁ (n=10)		Grupo dos controlos B em T ₁ (n=54)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	7	70,0	31	57,4
	Sem <i>stress</i>	3	30,0	23	42,6
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	5	50,0	30	55,6
	Sem <i>stress</i>	5	50,0	24	44,4
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	6	60,0	26	48,1
	Sem <i>stress</i>	4	40,0	28	51,9
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	6	60,0	29	53,7
	Sem <i>stress</i>	4	40,0	25	46,3

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 86 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁, em participantes sem vacinações anteriores, através do teste do Qui-quadrado ou do teste exacto de *Fisher*

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	1,731	0,404 – 7,425	0,510**
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,800	0,207 – 3,088	1,000**
<i>Stress</i> (EE do MBI)	1,615	0,409 – 6,377	0,491*
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	1,293	0,327 – 5,107	1,000**

* Valor de p obtido através do teste do Qui-quadrado

** Valor de p obtido através do teste exacto de *Fisher*

Em T₆, apenas se verificou associação entre o grupo dos casos B e a existência de vacinações anteriores. Quando foram excluídos os indivíduos que tinham efectuado vacinações anteriores ao estudo, não se verificou associação entre o *stress* e o grupo dos casos B, tal como observado com o conjunto da amostra, independentemente da história vacinal anterior (Quadros nº 87 e nº 88).

Quadro nº 87 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆, em participantes sem vacinações anteriores (n=54)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos B em T ₆ (n=32)		Grupo dos controlos B em T ₆ (n=22)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	16	50,0	15	68,2
	Sem <i>stress</i>	16	50,0	7	31,8
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	19	59,4	11	50,0
	Sem <i>stress</i>	13	40,6	11	50,0
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	13	40,6	13	59,1
	Sem <i>stress</i>	19	59,4	9	40,9
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	15	46,9	14	63,6
	Sem <i>stress</i>	17	53,1	8	36,4

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 88 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₆, em participantes sem vacinações anteriores, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	0,467	0,150 – 1,450	0,184
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	1,462	0,490 – 4,363	0,496
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,474	0,157 – 1,429	0,182
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,504	0,166 – 1,533	0,225

4.3.4. Estudo da associação entre a presença de *stress* e o grupo dos casos e dos controlos relativos a cada estirpe vacinal em T₁, em participantes com anticorpos inferiores a quarenta em T₀

Uma vez que o título de anticorpos igual ou superior a quarenta em T₀ estava associado aos grupos dos casos AH₁, AH₃ e B em T₁, estudou-se a associação entre a presença de *stress* e grupo dos casos AH₃ e B em T₁, exclusivamente entre os indivíduos que tinham títulos de anticorpos inferiores a quarenta, não se tendo encontrado diferenças estatisticamente significativas (Quadros nº 89 ao nº 92). Não se procedeu à análise relativamente ao grupo dos casos e dos controlos AH₁ em T₁, por não existir nenhum indivíduo no grupo dos casos com títulos de ac AH₁ inferiores a quarenta em T₀.

Quadro nº 89 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁, em participantes com ac AH₃ < 40 em T₀ (n=50)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₃ em T ₁ (n=4)		Grupo dos controlos AH ₃ em T ₁ (n=46)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	3	75,0	24	52,2
	Sem <i>stress</i>	1	25,0	22	47,8
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	2	50,0	24	52,2
	Sem <i>stress</i>	2	50,0	22	47,8
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	1	25,0	21	45,7
	Sem <i>stress</i>	3	75,0	25	54,3
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	2	50,0	23	50,0
	Sem <i>stress</i>	2	50,0	23	50,0

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 90 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos AH₃ em T₁, em participantes com ac AH₃ < 40 em T₀, através do teste exacto de Fisher

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> (entrevista)	2,750	0,266 – 28,433	0,614
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	0,917	0,119 – 7,075	1,000
<i>Stress</i> (EE do MBI)	0,397	0,038 – 4,105	0,621
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	1,000	0,130 – 7,717	1,000

Quadro nº 91 - Distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁, em participantes com ac BH < 40 em T₀ (n=20)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos B em T ₁ (n=1)		Grupo dos controlos B em T ₁ (n=19)	
		n	%	n	%
<i>Stress</i> (entrevista)	Com <i>stress</i>	1	100,0	11	57,9
	Sem <i>stress</i>	0	0,0	8	42,1
<i>Stress</i> (GHQ ₁₂)	Com <i>stress</i>	1	100,0	10	52,6
	Sem <i>stress</i>	0	0,0	9	47,4
<i>Stress</i> (EE do MBI)	Com <i>stress</i>	1	100,0	8	42,1
	Sem <i>stress</i>	0	0,0	11	57,9
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)*	Com <i>stress</i>	1	100,0	9	47,4
	Sem <i>stress</i>	0	0,0	10	52,6

*(*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala GHQ₁₂) ou (*Stress* usando a entrevista e *Stress* usando a escala EE do MBI)

Quadro nº 92 - Análise estatística da distribuição da variável *stress* nos grupos dos casos e dos controlos B em T₁, em participantes com ac BH < 40 em T₀, através do teste exacto de Fisher

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
<i>Stress</i> percebido crónico (entrevista)	0,917	0,773 – 1,087	1,000
<i>Stress</i> (usando a escala GHQ ₁₂)	0,909	0,754 – 1,096	1,000
<i>Stress</i> (usando a escala E.E. do MBI)	0,889	0,706 – 1,120	0,450
<i>Stress</i> (combinação dos três métodos)	0,900	0,732 – 1,107	1,000

4.4. Estudo da associação entre possíveis circunstâncias indutoras de *stress* relacionado com o trabalho e a presença de *stress* crónico

Neste subcapítulo estudaram-se possíveis associações entre a presença de *stress*, avaliada de três modos distintos e também pela combinação dos três métodos, e algumas características do trabalho dos participantes (sector de actividade, experiência profissional, número de horas semanais de trabalho, tipo de actividade predominante e trabalho por turnos). Para os participantes pertencentes a unidades de internamento, também foram estudadas as associações entre a presença de *stress* e algumas características dos respectivos locais de trabalho (taxa de letalidade dos doentes, número médio de doentes falecidos, taxa média de ocupação, falta de enfermeiros, idade avançada dos doentes).

4.4.1. Estudo da associação entre algumas características do trabalho e a presença de *stress* crónico

Não se verificou qualquer associação com significado estatístico, ao nível de confiança de 95%, entre a presença de *stress*, medida pelo método da triangulação usando a entrevista, e o local de trabalho, a actividade predominante, a experiência em enfermagem, o número de horas semanais de trabalho ou o trabalho por turnos (Quadros nº 93 e nº 94).

Quadro nº 93 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem *stress*, medido pelo método da triangulação e usando a entrevista (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n= 74)		Grupo sem <i>stress</i> (n=62)	
		n	%	n	%
Actividade em serviço de internamento	Sim	62	83,8	48	77,4
	Não	12	16,2	14	22,6
Actividade predominante	Prestação de cuidados	68	91,8	54	87,1
	Gestão	6	8,1	8	12,9
Experiência em enfermagem	Até 37 meses (md)	37	50,0	31	50,0
	Superior a 37 meses (md)	37	50,0	31	50,0
Horas semanais de trabalho	Superior a 42 horas (md)	13	17,8	19	30,6
	Até 42 horas (md)	60	82,2	43	69,3
Trabalho por turnos	Sim	55	74,3	41	66,1
	Não	19	25,7	21	33,9

Quadro nº 94 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de *stress* medido pelo método da triangulação usando a entrevista, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Actividade em serviços de internamento	1,507	0,639 – 3,555	0,347
Actividade predominante	1,679	0,549 – 5,131	0,359
Experiência em enfermagem	1,000	0,509 – 1,964	1,000
Horas de trabalho semanais	0,528	0,239 – 1,168	0,112
Trabalho por turnos	1,483	0,707 – 3,110	0,296

Quando se determinou a presença de *stress* através do método da triangulação mas usando a escala GHQ₁₂, também não se encontrou nenhuma associação com significado estatístico, ao nível de significância de 5%, entre a presença de *stress* e as características do trabalho consideradas (Quadros nº 95 e nº 96).

Quadro nº 95 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂ (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n= 63)		Grupo sem <i>stress</i> (n= 73)	
		n	%	n	%
Actividade em serviço de internamento	Sim	51	81,1	59	80,8
	Não	12	19,0	14	19,2
Actividade predominante	Prestação de cuidados	57	90,5	65	89,0
	Gestão	6	9,5	8	11,0
Experiência em enfermagem	Até 37 meses (md)	30	47,6	38	52,1
	Superior a 37 meses (md)	33	52,4	35	47,9
Horas semanais de trabalho	Superior a 42 horas (md)	11	17,5	22	30,1
	Até 42 horas (md)	52	82,5	51	69,9
Trabalho por turnos	Sim	46	73,0	50	68,5
	Não	17	27,0	23	31,5

Quadro nº 96 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de *stress* medido pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Actividade em serviços de internamento	1,008	0,428 – 2,377	0,985
Actividade predominante	1,169	0,383 – 3,572	0,784
Experiência em enfermagem	0,837	0,426 – 1,644	0,606
Horas semanais de trabalho	0,490	0,216 – 1,114	0,086
Trabalho por turnos	1,245	0,592 – 2,619	0,564

Da mesma forma, quando se mediu a presença de *stress* pelo método da triangulação, mas usando a escala EE do MBI, verificou-se não existirem diferenças com significado estatístico entre os grupos com *stress* e sem *stress* relativamente às características do trabalho estudadas (Quadros nº 97 e nº 98).

Quadro nº 97 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n= 52)		Grupo sem <i>stress</i> (n=84)	
		n	%	n	%
Actividade em serviço de internamento	Sim	41	78,8	69	82,1
	Não	11	21,2	15	17,9
Actividade predominante	Prestação de cuidados	46	88,5	76	90,5
	Gestão	6	11,5	8	9,5
Experiência em enfermagem	Até 37 meses (md)	24	46,2	44	52,4
	Superior a 37 meses (md)	28	53,8	40	47,6
Horas semanais de trabalho	Superior a 42 horas (md)	9	17,3	24	28,6
	Até 42 horas (md)	43	82,7	60	71,4
Trabalho por turnos	Sim	35	67,3	61	72,6
	Não	17	32,7	23	27,4

Quadro nº 98 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de *stress* medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Actividade em serviços de internamento	0,810	0,340 – 1,932	0,635
Actividade predominante	0,807	0,263 – 2,473	0,707
Experiência em enfermagem	0,779	0,390 – 1,559	0,480
Horas semanais de trabalho	0,523	0,221 – 1,237	0,136
Trabalho por turnos	0,776	0,366 – 1,647	0,509

A presença de *stress*, identificada pela combinação dos três métodos, também não revelou associações com significado estatístico com nenhuma das características do trabalho de enfermeiros estudadas. Contudo, verificou-se que uma maior proporção de indivíduos sem *stress* trabalhava mais horas por semana e, apesar de não existir diferença com significado estatístico entre os grupos com e sem *stress*, avaliado pela combinação dos três métodos, o valor de p foi muito próximo de 0,05 (Quadros nº 99 e nº 100).

Quadro nº 99 - Distribuição de algumas características do trabalho dos participantes pelos grupos com e sem *stress*, medido pela combinação dos três métodos (n=136)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n= 61)		Grupo sem <i>stress</i> (n= 75)	
		n	%	n	%
Actividade em serviço de internamento	Sim	50	82,0	60	80,0
	Não	11	18,0	15	20,0
Actividade predominante	Prestação de cuidados	56	91,8	66	88,0
	Gestão	5	8,2	9	12,0
Experiência em enfermagem	Até 37 meses (md)	29	47,5	39	52,0
	Superior a 37 meses (md)	32	52,5	36	48,0
Horas semanais de trabalho	Superior a 42 horas (md)	10	16,4	23	30,7
	Até 42 horas (md)	51	83,6	52	69,3
Trabalho por turnos	Sim	45	73,8	51	68,0
	Não	16	26,2	24	32,0

Quadro nº 100 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características do trabalho dos participantes e a presença de *stress* medido pela combinação dos três métodos, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Actividade em serviços de internamento	1,136	0,479 – 2,696	0,772
Actividade predominante	1,527	0,484 – 4,822	0,468
Experiência em enfermagem	0,837	0,425 – 1,646	0,605
Horas semanais de trabalho	0,443	0,192 – 1,024	0,053
Trabalho por turnos	1,324	0,626 – 2,799	0,463

4.4.2. Estudo da associação entre algumas características dos locais de trabalho e a presença de *stress* crónico nos enfermeiros de serviços de internamento

Na amostra estudada, cento e dez enfermeiros trabalhavam em serviços de internamento (enfermarias ou UCI). Contudo, dois deles trabalharam em vários serviços nos meses que precederam o estudo, pelo que não foram considerados para a análise que se segue. Uma vez que existiam diferenças nas características desses Serviços de Internamento onde trabalhavam os cento e oito participantes, nomeadamente na taxa de letalidade dos doentes, no número médio de doentes falecidos, na taxa média de ocupação das camas, na falta de enfermeiros e na idade média dos doentes, optou-se por estudar a relação entre trabalhar em Serviços com determinadas características e a presença de *stress*.

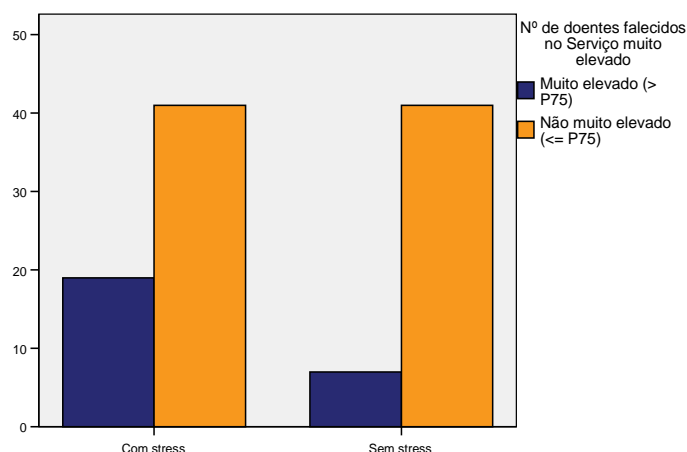
O Quadro nº 101 apresenta a distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos Serviços de Internamento em que trabalhavam, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando a entrevista.

Quadro nº 101 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando a entrevista (n=108)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n=60)		Grupo sem <i>stress</i> (n= 48)	
		n	%	n	%
Taxa de letalidade elevada	Sim (> md)	30	50,0	26	54,2
	Não (\leq md)	30	50,0	22	45,8
Taxa de letalidade muito elevada	Sim (> P ₇₅)	15	25,0	15	31,3
	Não (\leq P ₇₅)	45	75,0	33	68,8
Nº de doentes falecidos elevado	Sim (> md)	30	50,0	28	58,3
	Não (\leq md)	30	50,0	20	41,7
Nº de doentes falecidos muito elevado	Sim (> P ₇₅)	19	31,7	7	14,6
	Não (\leq P ₇₅)	41	68,3	41	85,4
Taxa de ocupação elevada	Sim (> md)	25	41,7	28	58,3
	Não (\leq md)	35	58,3	20	41,7
Taxa de ocupação muito elevada	Sim (> P ₇₅)	12	20,0	15	31,3
	Não (\leq P ₇₅)	48	80,0	33	68,8
Falta de enfermeiros elevada	Sim (> md)	21	35,0	18	37,5
	Não (\leq md)	39	65,0	30	62,5
Falta de enfermeiros muito elevada	Sim (> P ₇₅)	8	13,3	6	12,5
	Não (\leq P ₇₅)	52	86,7	42	87,5
Percentagem de doentes idosos elevada	Sim (> md)	33	55,0	22	45,8
	Não (\leq md)	27	45,0	26	54,2
Percentagem de doentes idosos muito elevada	Sim (> P ₇₅)	18	30,0	10	20,8
	Não (\leq P ₇₅)	42	70,0	38	79,2

O grupo de enfermeiros com *stress*, avaliado através do método da triangulação usando a entrevista, tinha maior proporção de indivíduos que trabalhavam em serviços de internamento onde o número de doentes falecidos foi muito elevado (superior ao P₇₅ relativamente ao total das enfermarias e superior ao P₇₅ em relação ao total das UCI) nos nove meses que precederam o início do estudo e a diferença era estatisticamente significativa quando comparados ao grupo de indivíduos sem *stress* (Quadros nº 101 e nº102 e Gráfico nº 5).

Gráfico nº 5 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que o número de doentes falecidos era muito elevado, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando a entrevista (n=108)



Quadro nº 102 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam os participantes e a presença de *stress* medido pelo método da triangulação usando a entrevista, através do teste do Qui-quadrado

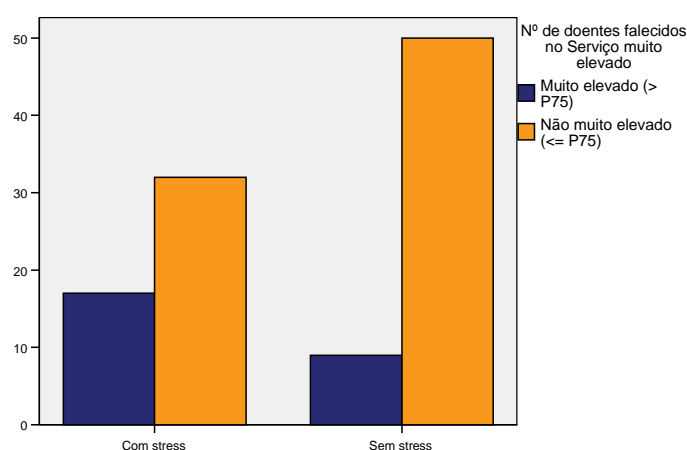
Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Taxa de letalidade elevada	0,846	0,395 – 1,810	0,667
Taxa de letalidade muito elevada	0,733	0,315 – 1,707	0,471
Nº de doentes falecidos elevado	0,714	0,332 – 1,535	0,388
Nº de doentes falecidos muito elevado	2,714	1,030 – 7,151	0,039
Taxa de ocupação elevada	0,510	0,236 – 1,102	0,085
Taxa de ocupação muito elevada	0,550	0,228 – 1,325	0,180
Falta de enfermeiros elevada	0,897	0,408 – 1,976	0,788
Falta de enfermeiros muito elevada	1,077	0,347 – 3,347	0,898
Percentagem de doentes idosos elevada	1,444	0,674 – 3,096	0,344
Percentagem de doentes idosos muito elevada	1,629	0,670 – 3,961	0,280

Da mesma forma, evidenciou-se que uma maior proporção de enfermeiros sob *stress*, medido pelo método da triangulação mas usando o GHQ₁₂, trabalhava em serviços de internamento que tiveram um número muito elevado de doentes falecidos, comparativamente ao grupo sem *stress* (Quadros nº 103 e Gráfico nº 6), tendo sido a diferença estatisticamente significativa (Quadro nº 104).

Quadro nº 103 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂ (n=108)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n=49)		Grupo sem <i>stress</i> (n= 59)	
		n	%	n	%
Taxa de letalidade elevada	Sim (> md)	26	53,1	30	50,8
	Não (≤ md)	23	46,9	29	49,2
Taxa de letalidade muito elevada	Sim (> P ₇₅)	15	30,6	15	25,4
	Não (≤ P ₇₅)	34	69,4	44	74,6
Nº de doentes falecidos elevado	Sim (> md)	27	55,1	31	52,5
	Não (≤ md)	22	44,9	28	47,5
Nº de doentes falecidos muito elevado	Sim (> P ₇₅)	17	34,7	9	15,3
	Não (≤ P ₇₅)	32	65,3	50	84,7
Taxa de ocupação elevada	Sim (> md)	20	40,8	33	55,9
	Não (≤ md)	29	59,2	26	44,1
Taxa de ocupação muito elevada	Sim (> P ₇₅)	9	18,4	18	30,5
	Não (≤ P ₇₅)	40	81,6	41	69,5
Falta de enfermeiros elevada	Sim (> md)	20	40,8	19	32,3
	Não (≤ md)	29	59,2	40	67,8
Falta de enfermeiros muito elevada	Sim (> P ₇₅)	7	14,3	7	11,9
	Não (≤ P ₇₅)	42	85,7	52	88,1
Percentagem de doentes idosos elevada	Sim (> md)	27	55,1	28	47,5
	Não (≤ md)	22	44,9	31	52,5
Percentagem de doentes idosos muito elevada	Sim (> P ₇₅)	15	30,6	13	22,0
	Não (≤ P ₇₅)	34	69,4	46	78,0

Gráfico nº 6 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em Serviços em que o número de doentes falecidos era muito elevado, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂ (n=108)



Quadro nº 104 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos Serviços de internamento onde trabalham os participantes e a presença de *stress* medido pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Taxa de letalidade elevada	1,093	0,512 – 2,333	0,819
Taxa de letalidade muito elevada	1,294	0,556 – 3,010	0,549
Nº de doentes falecidos elevado	1,109	0,518 – 2,371	0,791
Nº de doentes falecidos muito elevado	2,951	1,174 – 7,419	0,019
Taxa de ocupação elevada	0,543	0,252 – 1,170	0,118
Taxa de ocupação muito elevada	0,513	0,206 – 1,275	0,147
Falta de enfermeiros elevada	1,452	0,660 – 3,196	0,354
Falta de enfermeiros muito elevada	1,238	0,402 – 3,809	0,709
Percentagem de doentes idosos elevada	1,359	0,635 – 2,906	0,429
Percentagem de doentes idosos muito elevada	1,561	0,657 – 3,707	0,311

Por sua vez, o Quadro nº 105 apresenta a distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento em que trabalhavam, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI.

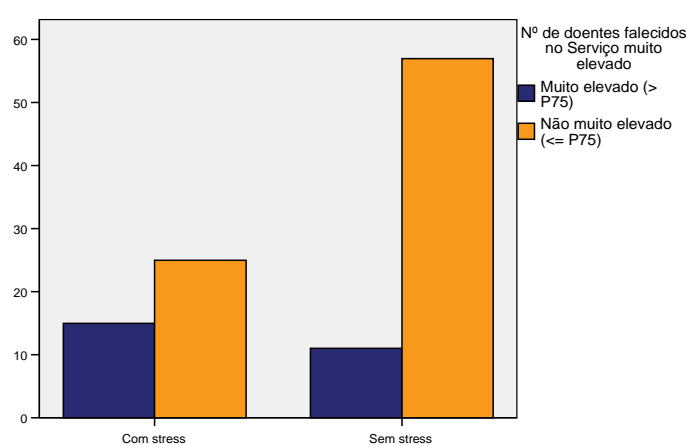
Quadro nº 105 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI (n=108)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n=40)		Grupo sem <i>stress</i> (n= 68)	
		n	%	n	%
Taxa de letalidade elevada	Sim (> md)	26	65,0	30	44,1
	Não (≤ md)	14	35,0	38	55,9
Taxa de letalidade muito elevada	Sim (> P ₇₅)	12	30,0	18	26,5
	Não (≤ P ₇₅)	28	70,0	50	73,5
Nº de doentes falecidos elevado	Sim (> md)	20	50,0	38	55,9
	Não (≤ md)	20	50,0	30	44,1
Nº de doentes falecidos muito elevado	Sim (> P ₇₅)	15	37,5	11	16,2
	Não (≤ P ₇₅)	25	62,5	57	83,8
Taxa de ocupação elevada	Sim (> md)	20	50,0	33	48,5
	Não (≤ md)	20	50,0	35	51,5
Taxa de ocupação muito elevada	Sim (> P ₇₅)	10	25,0	17	25,0
	Não (≤ P ₇₅)	30	75,0	51	75,0
Falta de enfermeiros elevada	Sim (> md)	17	42,5	22	32,4
	Não (≤ md)	23	57,5	46	67,6
Falta de enfermeiros muito elevada	Sim (> P ₇₅)	6	15,0	8	11,8
	Não (≤ P ₇₅)	34	85,0	60	88,2
Percentagem de doentes idosos elevada	Sim (> md)	26	65,0	29	42,6
	Não (≤ md)	14	35,0	39	57,4
Percentagem de doentes idosos muito elevada	Sim (> P ₇₅)	14	35,0	14	20,6
	Não (≤ P ₇₅)	26	65,0	54	79,4

Tal como quando se mediu a presença de *stress* utilizando o método da triangulação usando a entrevista ou então o GHQ₁₂, também se constatou que uma maior proporção

de enfermeiros sob *stress*, medido pelo método da triangulação mas usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS, trabalhava em serviços de internamento com um número muito elevado de doentes falecidos, comparativamente ao grupo sem *stress* (Quadro nº 105 e Gráfico nº 7), sendo a diferença estatisticamente significativa (Quadro nº 106).

Gráfico nº 7 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em Serviços em que o número de doentes falecidos era muito elevado, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação e usando a escala EE do MBI (n=108)



Além do mais, quando a presença de *stress* foi avaliada dessa forma, também se verificou que uma maior proporção de enfermeiros sob *stress* trabalhava em serviços de internamento em que a taxa de letalidade tinha sido elevada e onde tinha sido internada uma percentagem elevada de doentes idosos (Quadros nº 105 e nº 106 e Gráficos nº 8 e nº 9).

Gráfico nº 8 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que a taxa de letalidade era elevada, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação e usando a escala E.E. do MBI (n=108)

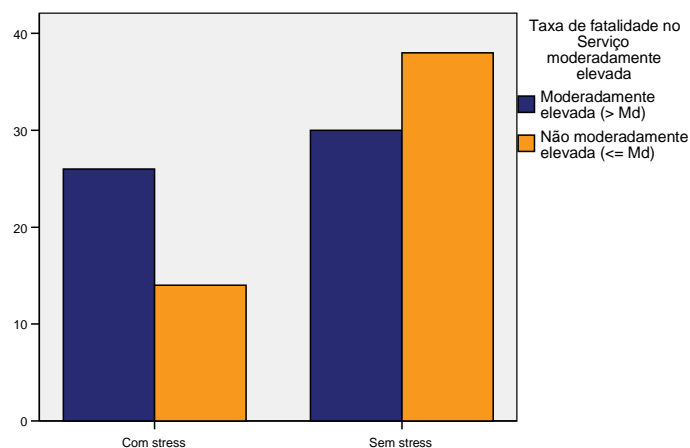
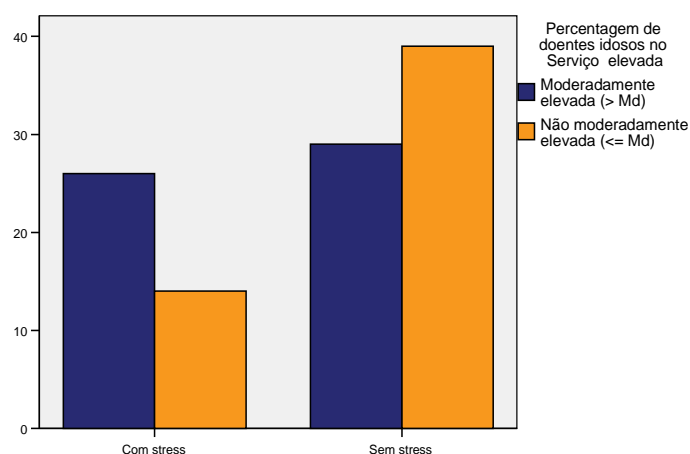


Gráfico nº 9 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que a percentagem de doentes idosos era elevada, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI (n=108)



Quadro nº 106 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam os participantes e a presença de *stress* medido pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI, através do teste do Qui-quadrado

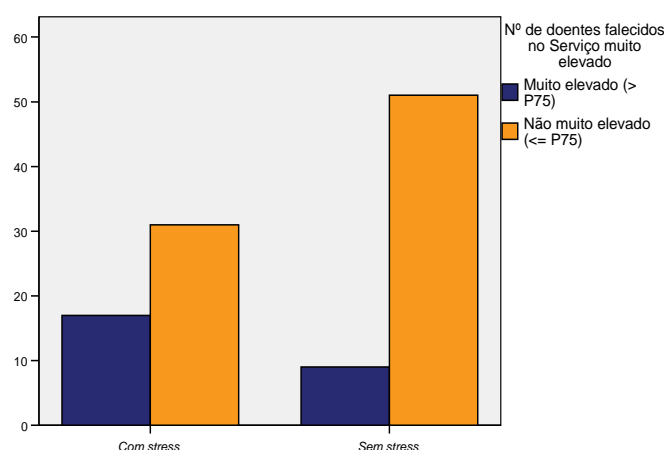
Variável em análise	<i>Odds ratio</i>	Intervalo de confiança 95%	p
Taxa de letalidade elevada	2,352	1,050 – 5,272	0,036
Taxa de letalidade muito elevada	1,190	0,501 – 2,826	0,693
Nº de doentes falecidos elevado	0,789	0,361 – 1,728	0,554
Nº de doentes falecidos muito elevado	3,109	1,253 – 7,717	0,012
Taxa de ocupação elevada	1,061	0,486 – 2,317	0,883
Taxa de ocupação muito elevada	1,000	0,406 – 2,464	1,000
Falta de enfermeiros elevada	1,545	0,690 – 3,463	0,289
Falta de enfermeiros muito elevada	1,324	0,424 – 4,134	0,629
Percentagem de doentes idosos elevada	2,498	1,113 – 5,604	0,025
Percentagem de doentes idosos muito elevada	2,077	0,865 – 4,988	0,099

Tal como quando se mediu a presença de *stress* utilizando cada método por si, a combinação dos três métodos para avaliar a presença de *stress* também evidenciou que uma maior proporção de enfermeiros sob *stress* trabalhava em serviços de internamento com um número muito elevado de doentes falecidos, comparativamente ao grupo sem *stress* (Quadro nº 107 e Gráfico nº 10), sendo a diferença estatisticamente significativa (Quadro nº 108).

Quadro nº 107 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pela combinação dos três métodos (n=108)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo com <i>stress</i> (n=48)		Grupo sem <i>stress</i> (n= 60)	
		n	%	n	%
Taxa de letalidade elevada	Sim (> md)	27	56,3	29	48,3
	Não (≤ md)	21	43,8	31	51,7
Taxa de letalidade muito elevada	Sim (> P ₇₅)	15	31,3	15	25,0
	Não (≤ P ₇₅)	33	68,8	45	75,0
Nº de doentes falecidos elevado	Sim (> md)	26	54,2	32	53,3
	Não (≤ md)	22	45,8	28	46,7
Nº de doentes falecidos muito elevado	Sim (> P ₇₅)	17	35,4	9	15,0
	Não (≤ P ₇₅)	31	64,6	51	85,0
Taxa de ocupação elevada	Sim (> md)	21	43,8	32	53,3
	Não (≤ md)	27	56,3	28	46,7
Taxa de ocupação muito elevada	Sim (> P ₇₅)	11	22,9	16	26,7
	Não (≤ P ₇₅)	37	77,1	44	73,3
Falta de enfermeiros elevada	Sim (> md)	17	35,4	22	36,7
	Não (≤ md)	31	64,6	38	63,3
Falta de enfermeiros muito elevada	Sim (> P ₇₅)	7	14,6	7	11,7
	Não (≤ P ₇₅)	41	85,4	53	88,3
Percentagem de doentes idosos elevada	Sim (> md)	28	58,3	27	45,0
	Não (≤ md)	20	41,7	33	55,0
Percentagem de doentes idosos muito elevada	Sim (> P ₇₅)	16	33,3	12	20,0
	Não (≤ P ₇₅)	32	66,7	48	80,0

Gráfico nº 10 – Representação gráfica da distribuição dos enfermeiros que trabalhavam em serviços em que o número de doentes falecidos foi muito elevado, nos grupos com *stress* e sem *stress*, medido pela combinação dos três métodos (n=108)



Quadro nº 108 - Estudo da associação entre as variáveis relacionadas com as características dos serviços de internamento onde trabalhavam os participantes e a presença de *stress* medido pela combinação dos três métodos, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	Odds ratio	Interv. confiança 95%	p
Taxa de letalidade elevada	1,374	0,641 – 2,947	0,413
Taxa de letalidade muito elevada	1,364	0,586 – 3,174	0,471
Nº de doentes falecidos elevado	1,034	0,483 – 2,214	0,931
Nº de doentes falecidos muito elevado	3,108	1,235 – 7,822	0,014
Taxa de ocupação elevada	0,681	0,317 – 1,460	0,322
Taxa de ocupação muito elevada	0,818	0,338 – 1,978	0,655
Falta de enfermeiros elevada	0,947	0,429 – 2,089	0,893
Falta de enfermeiros muito elevada	1,293	0,420 – 3,978	0,654
Percentagem de doentes idosos elevada	1,711	0,795 – 3,684	0,168
Percentagem de doentes idosos muito elevada	2,000	0,836 – 4,783	0,116

4.5. Estudo da associação entre o trabalho em serviços de internamento com um número muito elevado de doentes falecidos e o grupo dos casos AH₁ em T₆

Uma vez que se verificou associação entre a presença de *stress*, avaliado por qualquer um dos três métodos considerados e também pela combinação dos três métodos, e o trabalho em serviços de internamento que apresentaram um número de doentes falecidos muito elevado (superior ao P₇₅ da distribuição dos serviços de internamento considerados no estudo), procedeu-se ao estudo da associação entre essa característica dos locais de trabalho indutora de reacções de *stress* e o grupo dos casos AH₁ em T₆.

Contudo, e conforme se apresenta nos Quadros nº 109 e nº 110, não se verificou existir, no grupo dos casos AH₁ em T₆, maior proporção de enfermeiros que trabalhavam em serviços de internamento que tiveram um número muito elevado de doentes falecidos, relativamente ao grupo controlo.

Quadro nº 109 - Distribuição dos enfermeiros de acordo com o número de doentes falecidos no serviço de internamento onde trabalhavam, nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆ (n=67)

Variável em análise	Categorias da variável	Grupo dos casos AH ₁ em T ₆ (n=41)		Grupo dos controlos AH ₁ em T ₆ (n= 26)	
		n	%	n	%
Nº de doentes falecidos	Sim (> P ₇₅)	9	22,0	9	34,6
muito elevado	Não (≤ P ₇₅)	32	78,0	17	65,4

Quadro nº 110 - Estudo da associação entre o trabalho num serviço de internamento com um número muito elevado de doentes falecidos e o grupo dos casos AH₁ em T₆, através do teste do Qui-quadrado

Variável em análise	<i>Odds ratio</i>	Intervalo de confiança 95%	p
Nº de doentes falecidos muito elevado	0,531	0,178 – 1,588	0,254

5. Discussão

O *stress* crónico parece ter efeitos imunossupressores (DHABHAR, 2002; GLASER, HERBERT, COHEN, 1993a; KIECOLT-GLASER et al., 2002; KIECOLT-GLASER, 2005; O'LEARY, 1990; PADGETT, GLASER, 2003; PRUETT, 2001; PRUETT, 2003; SEGERSTROM, MILLER, 2004). Contudo, a enorme complexidade dos sistemas biológicos envolvidos (sistema nervoso e sistema imunitário) e das suas interacções poderá ser responsável por alguns resultados não consensuais, mantendo este tema actual e com necessidade de mais investigação.

A modulação pelo *stress* da resposta imunitária à vacinação, nomeadamente à vacina contra a gripe, tem sido apoiada por diversos estudos (ex. BOVJERG, MANNE, GROSS, 1990; GLASER et al., 1998; KIECOLT-GLASER et al., 1996; MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2005a; VEDHARA et al., 1999) e algumas revisões bibliográficas (ex. BURNS et al., 2003b; BURNS, 2004; COHEN, MILLER, RABIN, 2001; SEGERSTROM, MILLER, 2004), os quais sugerem que o *stress* crónico influencia negativamente a resposta imunitária à inoculação de antigénios. Porém, também nestes se verifica alguma inconsistência nos resultados, o que poderá dever-se a aspectos metodológicos, de que são exemplos: (1) inclusão de indivíduos em diferentes situações de *stress*; (2) utilização de amostras de dimensões reduzidas e não aleatorizadas; (3) inclusão de indivíduos com diferentes contactos com as estirpes do vírus da gripe; (4) caracterizações distintas de *stress* e (5) aplicação de métodos analíticos ou de doses de antigénios diferentes.

O presente trabalho pode ser entendido como mais um contributo para o estudo da relação entre o *stress* e a resposta imunitária, mais especificamente entre a presença de *stress* de longa duração e a resposta imunitária à vacina contra a gripe, em enfermeiros sujeitos a factores indutores de *stress* de natureza crónica, com ou sem relação com o trabalho.

5.1. Aspectos metodológicos

A opção de realizar um estudo caso-controlo incorporado num estudo de coortes teve por base a possibilidade de, com este desenho de estudo epidemiológico, se poder determinar *odds ratio* ajustados pela análise de regressão logística múltipla, obtendo-se relações de causalidade através de um estudo observacional longitudinal. Optou-se ainda por efectuar o estudo num único hospital por razões relacionadas com a sua operacionalidade.

Entre as dificuldades metodológicas e as limitações deste estudo encontra-se o facto da amostra ter sido de conveniência, pois dependeu da disponibilidade desinteressada dos participantes pertencentes a um hospital e não de uma amostra aleatória, retirada de uma população em estudo. A dimensão da amostra também esteve dependente de limitações a nível financeiro e da exequibilidade do próprio estudo.

Apesar de se tentar controlar as variáveis que, pela bibliografia consultada, se identificaram como podendo interferir com a resposta imunitária, existe a consciência de que estas possam ser muito mais numerosas e incompletamente conhecidas, tornando possível a eventual existência de variáveis de confundimento não detectadas.

Por outro lado, as alterações comportamentais, que foram englobadas nos critérios para a identificação da presença de *stress* podem, por si só, interferir com a resposta imunitária (BURNS et al., 2003b; LUNDBERG, 2000).

5.1.1. Caracterização e medição da presença de *stress*

Alguns autores identificaram a presença de *stress* como a exposição a uma única circunstância indutora de *stress*, a qual deve ser particularmente intensa para originar reacções de *stress* na maioria dos indivíduos expostos, tal como efectuar provas académicas, ter discussões conjugais ou prestar cuidados a um cônjuge com demência (GLASER et al., 1992; GLASER et al., 1998; GLASER et al., 2000; KIECOLT-GLASER et al., 1996). Muitos outros identificaram a presença de *stress* através da

utilização de questionários que o caracterizam como os acontecimentos de vida num determinado período de tempo (ex. BURNS et al., 2002b) ou através de questionários que medem o *stress* percebido pelo próprio, a existência de pensamentos intrusivos, o nível de ansiedade e de estados depressivos associados à experiência de *stress* (ex. BURNS et al., 2002a, MOYNIHAN et al., 2004; VEDHARA et al., 1999). Contudo, autores como Jabaaij e colaboradores, utilizaram uma conjunção de critérios, mais especificamente a pontuação numa *checklist* de acontecimentos de vida e a existência de sintomas psicossomáticos para avaliação do *stress* (JABAAIJ et al., 1993).

A dificuldade na definição conceptual e operacional da variável *stress* e as diferenças encontradas a nível metodológico entre os diversos estudos motivou que se optasse pela estratégia da triangulação, tal como sugerido por alguns autores (COX, FERGUSON, 1994; COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; KRISTENSEN, 1996). De acordo com Cox e colaboradores, a perspectiva mais aceite para a definição e estudo do *stress* refere-se àquele como um estado psicológico que reflecte um processo e faz parte integrante do mesmo, o qual engloba (1) as relações entre o ambiente em geral e as percepções do indivíduo determinadas pelas avaliações primária e secundária; (2) essas percepções e a experiência de *stress* e (3) as relações entre o estado psicológico que caracteriza essa experiência de *stress* e as alterações que ocorrem a nível comportamental, emocional, fisiológico e físico (COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000).

Com base naquele conceito, foi escolhida a estratégia da triangulação, baseada em três domínios distintos que, deste modo, se apresenta mais exigente e robusta (COX, FERGUSON, 1994; COX, GRIFFITHS, RIAL-GONZÁLEZ, 2000; KRISTENSEN, 1996). Assim, conjugou-se (1) a percepção de factores indutores de *stress* por parte do indivíduo, (2) a identificação do estado psicológico que caracteriza a experiência de *stress*, como emoção negativa, e (3) a existência de alterações comportamentais, fisiológicas ou físicas que a acompanham.

A percepção de factores indutores de *stress* pelo indivíduo foi obtida através da realização de uma entrevista individual a cada participante, a qual permitiu identificar factores indutores de *stress* de natureza profissional e também de natureza não profissional. De facto, apesar de este estudo pretender identificar essencialmente os

primeiros, a presença de factores indutores de *stress* de outras naturezas poderá, de igual modo, influenciar a experiência de *stress*, que por sua vez poderá ter consequências a nível do sistema imunitário.

A avaliação do estado psicológico de *stress* foi feita de três modos distintos: (1) pela entrevista, (2) pelo questionário GHQ₁₂ e (3) pela escala de exaustão emocional do MBI-HSS.

A entrevista, apesar de depender da relação empática criada entre o investigador e o participante e de ser habitualmente uma metodologia morosa, poderá reflectir a experiência psicológica de *stress* vivenciada pelo entrevistado, de uma forma semelhante à obtida quando se efectua um diagnóstico clínico. Uma vez que o *stress* crónico pode ser definido como aquele que tem uma duração superior a um mês (COHEN, HERBERT, 1996), entendeu-se como a presença de estado de *stress* percebido crónico quando o entrevistado referiu sentir-se sob *stress* há mais de um mês.

O questionário GHQ, na versão de doze itens, também foi usado para avaliação do estado psicológico de *stress*, por ser uma escala de morbilidade psiquiátrica não psicótica muito utilizada, que rastreia mal-estar psicológico, particularmente estados psicológicos de ansiedade e de depressão, independentemente da sua origem ser profissional ou não profissional (BOWLING, 1997). A versão de doze itens parece ser tão eficiente quanto as versões mais longas (BOWLING, 1997), tendo-se utilizado a tradução cedida pelos autores que procederam à sua adaptação para a população portuguesa (McINTYRE, McINTYRE, REDONDO, 1999). Obteve-se uma consistência interna elevada, de 0,855.

A barreira temporal que define a presença de *stress* como sendo de natureza crónica não está bem delimitada. Dhabhar refere-se ao *stress* crónico como aquele que tem uma duração de semanas ou meses (DHABHAR, 2002), enquanto que Cohen e Herbert delimitam um tempo mínimo de um mês (COHEN, HERBERT, 1996). Por sua vez, Segerstrom e Miller (SEGERSTROM, MILLER, 2004) referem-se às situações indutoras de *stress* com apenas algumas semanas de duração como tendo uma duração relativamente curta. Quando se pretende estudar a relação entre a influência do *stress* crónico na resposta imunitária, uma possível delimitação do questionário GHQ₁₂

relaciona-se com a detecção de casos de mal-estar psicológico relativamente recente, nas últimas semanas, o que poderá ser de duração insuficiente para que se possa exercer uma eventual influência negativa na resposta imunitária.

O terceiro modo pelo qual foi avaliado o estado psicológico de *stress* foi a escala de exaustão emocional do MBI-HSS. Tal como o GHQ₁₂, o MBI-HSS também tem sido muito utilizado em vários países (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996). Contudo, o MBI-HSS centra-se na detecção do *burnout* e nas suas três componentes: exaustão emocional, despersonalização e realização pessoal. Mais especificamente, a escala de exaustão emocional, que foi usada neste estudo por se pretender detectar apenas a componente de *distress* e não a componente interpessoal ou de auto-avaliação do *burnout*, detecta casos de *distress* crónico de origem profissional, o que poderá explicar a detecção de menor número de participantes com *stress* através deste método. Também nesta escala, se obteve uma consistência interna elevada (0,874).

O terceiro e último aspecto considerado na estratégia da triangulação consistiu na identificação, através da entrevista, de sintomas ou de alterações comportamentais associados ao processo de *stress*.

O método ou estratégia da triangulação, usando a entrevista, foi o que detectou maior número de participantes com *stress*, seguido do método da triangulação utilizando o GHQ₁₂. O método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS detectou menor número de indivíduos com *stress*, o que provavelmente se poderá relacionar com o facto deste método estar orientado para a detecção de *stress* crónico de natureza exclusivamente profissional. A maior concordância entre métodos ocorreu com os dois primeiros.

As possíveis repercussões do *stress* sobre a resposta imunitária à vacinação ocorrerão independentemente da origem dos factores indutores de *stress* ser de natureza profissional ou de outras naturezas. Por outro lado, o método utilizando a entrevista, que se baseia em dados referidos pelo próprio, os quais reflectem o processo de avaliação e a experiência psicológica de *stress* a nível emocional, pareceu ser o método mais sensível na detecção da presença de *stress*. Assim, decidiu-se criar um novo critério para identificar a presença de *stress*, baseado na conjunção dos três métodos anteriormente

descritos, de forma a que a presença de *stress* fosse identificada sempre que este era simultaneamente detectado pela triangulação usando a entrevista e pelo menos um dos questionários (GHQ₁₂ ou escala de exaustão emocional do MBI-HSS). Esse novo critério para definir a presença de *stress* poderá corresponder a uma metodologia mais exigente, uma vez que conjuga a colheita de dados feita pela entrevista com a colheita de dados efectuada através de questionários. Por outro lado, é possível que tenha ajudado a ultrapassar algumas das limitações dos questionários usados, nomeadamente identificando a presença de *stress* apenas quando este é referido como tendo duração superior a um mês (o GHQ₁₂ pode referir-se a mal-estar psicológico de poucas semanas de duração) e detectando casos de *stress* de natureza não profissional (a escala de exaustão emocional do MBI-HSS, refere-se, essencialmente, a *distress* psicológico crónico, relacionado com o trabalho).

Optou-se por efectuar a avaliação da presença de *stress* no dia da vacinação, por questões de operacionalidade do estudo e também porque, uma vez que se estudou o *stress* de longa duração (duração superior a um mês), a presença de *stress* pôde pressupor-se como sendo relativamente estável. Além do mais, e de acordo com Miller e colaboradores (MILLER et al., 2004), os primeiros dias após a vacinação parecem constituir uma janela de oportunidade durante a qual o *stress* poderá modular a resposta de anticorpos, pelo que se decidiu não realizar a avaliação psicológica em T₁ e em T₆. Por outro lado, as avaliações psicológicas devem ser efectuadas antes das imunitárias, de modo a permitir estabelecer a direcção da associação (KIECOLT-GLASER, 1988).

5.1.2. Caracterização e medição da resposta imunitária à vacinação em T₁ e em T₆

A vacina utilizada foi uma vacina de vírus fraccionado, aprovada pela Organização Mundial de Saúde para 2007, para o Hemisfério Norte. Palache e colaboradores não encontraram diferenças na imunogenicidade das vacinas fraccionadas, subunitárias ou de vírus inteiro (PALACHE, 1992), enquanto que Beyer e colaboradores encontraram menor imunogenicidade da vacina subunitária relativamente ao *Influenza* AH₁N₁ (BEYER, PALACHE, OSTERHAUS, 1998).

Por questões de operacionalidade, o método utilizado para determinação dos títulos de anticorpos foi o teste de inibição da hemaglutinação o qual, de acordo com Lee e colaboradores (LEE et al., 1993, citados por KIECOLT-GLASER et al., 1996), tem excelente especificidade, sendo considerada a técnica *gold standard* para a detecção de anticorpos dirigidos contra os vírus *Influenza* humanos (ANDRADE, 2006). O processamento laboratorial das amostras obtidas nos três tempos do estudo foi efectuado em conjunto, após o terceiro tempo do estudo, uma vez que condições laboratoriais distintas poderão influenciar os resultados (GARDNER et al., 2001).

Foram considerados casos em T₁ (um mês após a administração da vacina), para cada uma das estirpes componentes da vacina, os participantes que não apresentaram um aumento de pelo menos quatro vezes o título de anticorpos existentes antes da vacinação (também considerada como resposta “insuficiente” à vacinação). Este critério foi utilizado em muitos estudos relativos à influência do *stress* na resposta imunitária à vacina contra a gripe (ex. BURNS et al., 2003a; KIECOLT-GLASER et al., 1996; PHILIPS et al., 2005a, 2006; VEDHARA et al., 1999; VEDHARA et al., 2002; VEDHARA et al., 2003), pois indica a resposta à vacina, também denominada de seroconversão.

Tal como sugerido por alguns estudos (CATE et al., 1983; DE-ROUX et al., 2006; MILLER et al., 2004) optou-se por considerar casos em T₆ (seis meses após a administração da vacina), os participantes que, apesar de terem tido resposta em T₁, apresentaram redução do título de anticorpos entre T₁ e T₆, pois o que se pretendia estudar era a influência negativa do *stress* na manutenção do título de anticorpos. Contudo, outros autores optaram pelo critério dos participantes não terem mantido o aumento de quatro vezes do título de anticorpos relativamente aos títulos pré-vacinais (BURNS et al., 2003a; PHILIPS et al., 2005a). A escolha do primeiro critério justificou-se pelo seu maior rigor, uma vez que os títulos podem reduzir ao longo do tempo apesar de continuarem a ser superiores a quatro vezes o título pré-vacinal.

O momento da determinação do pico máximo do título de anticorpos varia nos diversos estudos, entre três semanas (MOYNIHAN et al., 2004) e seis semanas (GRAVENSTEIN et al., 1990). Na verdade, a maioria dos adultos não idosos tem anticorpos protectores dirigidos contra o vírus *Influenza* duas semanas após a vacinação

(BROKSTAD et al., 1995), não tendo sido encontradas diferenças significativas nos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina às quatro e às seis semanas (GROSS et al., 1996; RASTOGI et al., 1995). Assim, optou-se pelo intervalo de um mês, também utilizado por outros autores (MILLER et al., 2004; PRESSMAN et al., 2005), por ser de mais fácil operacionalização.

Por sua vez, o momento seleccionado para avaliar a manutenção do título de anticorpos ao longo do tempo também varia nos diversos estudos, habitualmente entre quatro (MILLER et al., 2004) e seis meses (KIECOLT-GLASER et al., 1996; VEDHARA et al., 1999). A opção pelos seis meses relacionou-se com o facto de se pretender que a última determinação fosse efectuada no final da época gripal.

Entre T_1 e T_6 , dois enfermeiros apresentaram aumento dos ac AH_1 , dez apresentaram aumento dos ac AH_3 e três apresentaram aumento dos ac BH , os quais foram excluídos da análise em T_6 . Esta opção justificou-se porque era provável que esse aumento se relacionasse com infecção pelo vírus da gripe naquele período, e não com uma produção mais tardia de anticorpos após vacinação pois, em indivíduos não idosos, o pico máximo do título de anticorpos parece ocorrer até às quatro semanas (GROSS et al., 1996; RASTOGI et al., 1995).

De acordo com Andrade, a taxa de incidência da gripe em Portugal na época gripal de 2007-2008 foi muito reduzida, tendo-se verificado uma actividade inferior à actividade basal no período compreendido entre T_0 e T_1 (ANDRADE, 2008), pelo que se torna pouco provável que o aumento verificado entre aqueles dois pontos se tenha relacionado com infecção, em vez de estar associado à inoculação de antígenos pela vacina.

Durante o período do estudo, nenhum participante se dirigiu ao serviço de saúde ocupacional para que se procedesse à colheita de produto para identificação do vírus da gripe por quadro sugestivo da doença. Contudo, no questionário aplicado em T_6 , dois dos enfermeiros que apresentaram aumento dos anticorpos entre T_1 e T_6 referiram ter apresentado sintomas respiratórios com febre, um referiu sintomas respiratórios sem febre e um diz ter apresentado apenas síndrome febril. Estes indivíduos, que poderiam ter sido, eventualmente, casos de gripe, não foram incluídos na análise em T_6 , por terem tido aumento dos anticorpos entre T_1 e T_6 .

5.1.3. Critérios de exclusão e eventuais variáveis de interferência

De acordo com a bibliografia consultada, para além do *stress*, outros factores podem influenciar significativamente a resposta imunitária à vacina contra a gripe.

Por esse motivo, excluíram-se do estudo os enfermeiros com exposição significativa, de natureza individual ou profissional, a citostáticos (BALLONI et al., 1999; GROSS, GOULD, BROWN, 1985), a radiações ionizantes (GEHANO, LEDOSSEUR, 1999), que efectuavam medicação com fármacos com propriedades imunossupressoras conhecidas (KIECOLT-GLASER, 1988), que tinham consumo de álcool superior a dez unidades por semana ou que tinham hábitos toxicofílicos (KIECOLT-GLASER, 1988), que estivessem grávidas ou a amamentar (KIECOLT-GLASER, 1988), que tivessem efectuado grandes cirurgias há menos de três meses (KIECOLT-GLASER, 1988) e que sofressem de doenças em que, reconhecidamente, se verificasse envolvimento do sistema imunitário (FOMIN et al., 2006; KIECOLT-GLASER, 1988; KOTWAL, 1997; KROON et al, 2000; LOVEREN et al., 2001).

No entanto, não foram excluídos cinco participantes que tinham história de asma brônquica na infância porque, apesar de se tratar de uma doença inflamatória crónica das vias aéreas em que estão envolvidas diversas células do sistema inflamatório e imunitário (BURMESTER, PEZZUTTO, 2003b), estes profissionais encontravam-se sem crises desde a infância ou desde a adolescência e não faziam qualquer medicação na data do estudo, pelo que as repercussões no sistema imunitário seriam, provavelmente, muito reduzidas.

Procedeu-se também à análise comparativa da homogeneidade dos casos e dos controlos relativamente a outras variáveis que, de acordo com a bibliografia consultada, poderiam influenciar a resposta imunitária à vacinação, nomeadamente: (1) idade, (2) sexo, (3) raça, (4) hábitos tabágicos, (5) exercício físico, (6) quantidade do sono e (7) factores nutricionais (LOVEREN et al., 2001), que poderiam constituir eventuais variáveis de confundimento entre o *stress* e a resposta imunitária à vacina contra a gripe. Contudo, e conforme já referido a propósito da não utilização de amostra aleatória como principal limitação deste estudo, as variáveis de interferência poderão ser, eventualmente, mais

numerosas e ainda incompletamente conhecidas, pelo que é possível que possam existir outras variáveis não detectadas.

Um factor que parece ser determinante na resposta imunitária à vacina contra a gripe é o contacto anterior com estirpes do vírus *Influenza* mais ou menos semelhantes às componentes da vacina administrada.

A primoinfecção, a qual não se consegue controlar neste tipo de estudos, provoca uma potente resposta imunológica para o subtipo, relativamente ao qual a estirpe infectante pertence (BEYER et al., 1989). Quando ocorre um estímulo antigénico subsequente, somente os epítomos comuns à estirpe implicada na resposta primária estimulam a produção de anticorpos. Uma vez que só após contacto com uma estirpe de vírus *Influenza* com todos os epítomos diferentes da inicial é que vão ser estimulados novos linfócitos virgens (PARHAM, 2001), é provável que os participantes do estudo tenham tido respostas imunitárias anteriores diferentes, em função da primoinfecção e dos contactos posteriores ocorridos com outras estirpes do vírus da gripe.

Os títulos após vacinação parecem depender do título obtido antes da administração da vacina (BEYER et al., 1996; PYHALA et al., 1994) e, para um determinado título de anticorpos pré-vacinal, o título após vacinação é menor nos indivíduos vacinados comparativamente aos não vacinados (BEYER et al., 1996), o que sugere uma resposta mais robusta quando o contacto anterior tenha sido efectuado através de infecção natural. Assim, procedeu-se ao estudo da associação da história vacinal dos participantes do estudo e ainda à titulação dos anticorpos dirigidos à hemaglutinina para cada estirpe componente da vacina em T_0 , nos grupos dos casos e dos controlos em T_1 e também em T_6 , tendo-se verificado que a vacina contra a gripe efectuada em anos anteriores, a vacina contra a gripe efectuada em 2006 e o título de anticorpos em T_0 , estavam associados ao grupo dos casos em T_1 para as três estirpes componentes da vacina contra a gripe. Em T_6 , esta associação não se verificou, salvo em relação ao grupo dos casos B que estava associado a uma maior proporção de indivíduos que tinham efectuado vacinações anteriores, e também em 2006, comparativamente ao grupo controlo.

5.2. Estudo da associação entre a presença de *stress* crónico e a resposta imunitária à vacina contra a gripe

Com base em estudos efectuados em idosos que prestavam cuidados a parceiros com demência e pressupondo que, pela idade avançada dos participantes, eles terão sido previamente expostos às estirpes componentes da vacina, alguns autores sugerem que a influência do *stress* na resposta imunitária à vacinação parece ser mais consistente em relação à resposta secundária do que à primária (BOOTH, 2000; COHEN, MILLER, RABIN, 2001).

No estudo que se apresenta, a resposta à vacina contra a gripe foi essencialmente secundária, pois a grande maioria dos participantes tinha anticorpos específicos dirigidos contra as estirpes AH₁, AH₃ e B antes da administração da vacina. De facto, apenas cinco indivíduos não tinham anticorpos detectáveis dirigidos contra a estirpe AH₁, um não tinha anticorpos detectáveis dirigidos contra a estirpe AH₃ e todos tinham anticorpos detectáveis dirigidos contra a estirpe B. Mesmo nos participantes sem anticorpos detectáveis, a resposta de anticorpos poderá não ter sido primária, pois o título de anticorpos pode ter sofrido uma redução ao longo do tempo, tendo-se tornado indetectável.

É provável que o contacto com uma estirpe semelhante à da vacina tenha sido anterior para a estirpe AH₁, comparativamente com as outras duas estirpes, uma vez que a vacina do ano anterior ao estudo, efectuada por 44,1% da amostra estudada, foi composta pelas mesmas estirpes AH₃ e B que a vacina administrada, enquanto que a única estirpe diferente foi a AH₁. Em 2005, 2004 e também 2003, todas as estirpes componentes das vacinas foram diferentes das estirpes componentes da vacina administrada em 2007 (USA. CDC, 2007). Por outro lado, nos últimos dezassete anos, as estirpes predominantes que circularam em Portugal, em anos de elevada actividade gripal, foram AH₃ ou B (ANDRADE, 2008).

Os elevados títulos de anticorpos existentes em T₀ para as três estirpes consideradas, assim como a percentagem muito elevada de participantes com títulos de anticorpos em T₀ iguais ou superiores a quarenta (Quadros nºs 13, 14 e 15) comparativamente ao

verificado noutros estudos (GOODWIN, VIBOUD, SIMONSEN, 2006; LIDIA, SKWARCZYNSKI, MACHAKA, 2004) sugerem que as estirpes componentes da vacina administrada constituíram pouca novidade para o sistema imunitário dos participantes o que poderá, eventualmente, ter dificultado a detecção do efeito que se pretendeu estudar (VEDHARA et al., 1999).

5.2.1. Estudo da associação entre a presença de *stress* crónico e a resposta imunitária à vacina contra a gripe um mês após a administração da vacina

Alguns artigos de revisão (BURNS et al., 2003b; BURNS, 2004; COHEN, MILLER, RABIN, 2001; SEGERSTROM, MILLER, 2004) referem uma associação entre *stress* de longa duração e resposta imunitária à vacina contra a gripe, especialmente em indivíduos idosos que prestam cuidados a parceiros com demência. De facto, esse factor indutor de *stress* parece ser suficientemente intenso para originar quadros de depressão (KIECOLT-GLASER et al., 1996) e de *stress* (VEDHARA et al., 1999) e diminuir a proporção de indivíduos que, um mês após a vacinação, atinge títulos de anticorpos pelo menos quatro vezes superiores aos pré-vacinais.

Nestes estudos, e também no estudo de Glaser e colaboradores (GLASER et al., 1998), a presença de *stress* crónico foi simplesmente caracterizada pela prestação de cuidados a parceiros com demência que, apesar de poder ser percebida de modos diferentes pelos participantes, parece ter sido suficientemente intensa (e desgastante) para a maioria dos indivíduos. Por outro lado, esta metodologia de avaliação do *stress* (exposição ao factor indutor de *stress*) apresenta a vantagem de poder ser objectivamente determinada pelos investigadores. Da mesma forma, outro estudo, também realizado em idosos, encontrou uma associação negativa entre a viuvez durante o ano anterior à vacinação e a resposta imunitária à vacina contra a gripe, um mês após vacinação (PHILIPS et al., 2006).

Contudo, em indivíduos não idosos, a prestação de cuidados a parceiros com esclerose múltipla não esteve associada a uma menor taxa de resposta à vacina contra a gripe (VEDHARA et al., 2002) o que coloca a hipótese de o *stress* crónico poder exercer uma

maior influência negativa num sistema imunitário envelhecido ou que os mais jovens lidarão melhor com aquela situação indutora de *stress*, por possuírem métodos mais eficazes de *coping* e, conseqüentemente, experimentarem menores níveis de *stress*.

No actual estudo, realizado numa amostra de indivíduos não idosos (média de idades de 33 anos; mediana de idades de 29 anos), também não se encontrou uma associação negativa entre a presença de *stress* crónico e a resposta à vacina contra a gripe para nenhuma das estirpes consideradas isoladamente ou em conjunto, avaliada pela taxa de indivíduos que, ao fim de um mês, apresentaram um aumento de pelo menos quatro vezes os títulos de anticorpos antes da vacinação. Outros estudos realizados em adultos não idosos, para além do estudo de Vedhara e colaboradores (VEDHARA et al., 2002), não encontraram essa associação negativa (BURNS et al., 2003a; LARSON, TREANOR, ADER, 2002; PRESSMAN et al., 2002), enquanto que outros encontraram associação negativa entre *distress* percebido pelo próprio (MILLER et al., 2004), acontecimentos de vida (PHILIPS et al., 2005a), neuroticismo (PHILIPS et al., 2005b) ou solidão (PRESSMAN et al., 2005) e a resposta imunitária à vacina contra a gripe um mês ou cinco semanas após vacinação, para pelo menos uma estirpe componente da vacina.

Estas diferenças observadas nos resultados podem dever-se a questões metodológicas relacionadas, por exemplo, com: (1) o modo como foi efectuada a medição da variável independente de exposição; (2) a utilização de amostras de diferentes características; (3) a ausência de aleatorização das amostras e (4) diferentes histórias de exposição ao vírus da gripe dos indivíduos em estudo.

Relativamente a este último aspecto, tem-se verificado que a vacinação anterior com uma estirpe idêntica pode influenciar a taxa de seroconversão ou de resposta à vacina. Alguns autores referem que a taxa de seroconversão diminui no primeiro ano após a repetição de uma estirpe componente da vacina, mantendo-se aquela taxa idêntica em anos posteriores, apesar da repetição da estirpe na vacina (GARDNER et al., 2001; KUNZEL et al., 1996; MURASKO et al., 2002).

No presente estudo, os casos AH₁, AH₃ e B em T₁ apresentaram maior proporção de indivíduos que tinham efectuado vacinações anteriores, ocorridas na sua maioria em

2006, comparativamente aos grupos controlos em T₁, pelo que a vacinação anterior pode ter-se constituído como uma variável de interferência. Apesar de a vacina de 2006 e a vacina de 2007 possuírem estirpes idênticas apenas em relação às estirpes AH₃ e B, é possível que as estirpes AH₁ das duas vacinas não fossem antigenicamente muito diferentes, podendo ter originado reacções cruzadas. Relativamente às vacinas de 2005, de 2004 e de 2003, as três estirpes componentes foram distintas das estirpes englobadas na vacina de 2007 (USA.CDC, 2007), mas o número de participantes vacinados nesses anos foi muito mais reduzido.

Quando se procedeu à análise da associação entre a presença de *stress* crónico e a resposta imunitária em T₁ para as estirpes AH₁, AH₃ e B apenas em indivíduos sem história de vacinações anteriores, encontrou-se uma proporção semelhante de indivíduos com *stress* nos grupos dos casos comparativamente aos grupos controlos, tal como se tinha verificado para o conjunto da amostra. No entanto, verificou-se que, nos grupos dos casos, o número de não vacinados era apenas de quatro, de onze e de dez, respectivamente, pelo que a influência do *stress* na resposta imunitária dificilmente seria detectada, pela ausência de poder estatístico.

Além de existir uma maior proporção de indivíduos que tinha efectuado vacinações anteriores, os grupos dos casos AH₁, AH₃ e B estavam associados a uma proporção muito superior de indivíduos com títulos de anticorpos, em T₀, iguais ou superiores a quarenta, comparativamente com os grupos de controlos. Relativamente à estirpe AH₁, nenhum participante pertencendo ao grupo dos casos tinha títulos de anticorpos inferiores a quarenta, enquanto que nos grupos dos casos AH₃ e B em T₁, esse número era, respectivamente, de quatro e de um. Deste modo, não foi possível estudar a influência do *stress* na resposta imunitária exclusivamente em indivíduos com títulos de anticorpos inferiores a quarenta em T₀, controlando aquela variável de interferência. Estes resultados parecem diferir do estudo de Gardner e colaboradores, onde uma proporção idêntica de indivíduos com títulos pré-vacinais iguais ou superiores a quarenta e de indivíduos com títulos inferiores a quarenta produziram aumentos de pelo menos quatro vezes os títulos de anticorpos prévios à vacinação (GARDNER et al., 2001).

Na verdade, apesar de um título de anticorpos igual ou superior a quarenta estar relacionado com seroprotecção, este ponto de corte parece ter sido determinado por convenção (BEYER et al., 2004), sendo que os títulos de anticorpos a partir dos quais 50% dos vacinados parecem estar protegidos varia entre quinze e sessenta e cinco (DE-JONG et al., 2003). Por outro lado, a taxa de seroconversão não parece ser influenciada pela seroprotecção, mas antes pelo título de anticorpos séricos presentes antes da vacinação (BEYER et al., 1996). De facto, no presente estudo, verificou-se que, em T₀, os títulos de anticorpos eram muito superiores nos grupos dos casos AH₁, AH₃ e B comparativamente ao grupo dos controlos e que a diferença era estatisticamente significativa. Deste modo, os títulos de anticorpos em T₀ podem ter constituído uma variável de interferência importante no estudo da relação entre o *stress* crónico e a resposta imunitária, um mês após a administração da vacina, tendo também condicionado a percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos pré-vacinais iguais ou superiores a quarenta.

5.2.2. Estudo da associação entre a presença de *stress* crónico e a manutenção do título de anticorpos seis meses após a vacinação

Neste estudo verificou-se a existência de uma associação negativa entre a presença de *stress* crónico e a manutenção dos títulos de ac AH₁ em T₆, para uma das três estirpes componentes da vacina contra a gripe (AH₁N₁).

Estes resultados são compatíveis com os resultados verificados em outros estudos, que também encontraram uma associação negativa entre *distress* (MILLER et al., 2004; PRESSMAN et al., 2002), pontuação numa escala de acontecimentos de vida prévios à vacinação (PHILIPS et al., 2005a), pontuação numa escala de acontecimentos de vida aos cinco meses após vacinação ponderada com a pontuação de uma escala de avaliação de *stress* percebido (BURNS et al., 2003a), neuroticismo (PHILIPS et al., 2005b) ou solidão (PRESSMAN et al., 2005) e a manutenção do título de anticorpos vários meses após a administração da vacina contra a gripe, para pelo menos uma das estirpes que a integravam.

Este estudo encontrou, pois, uma maior proporção de indivíduos com *stress* crónico no grupo dos casos AH₁ em T₆, ou seja, no grupo de participantes em que ocorreu uma diminuição do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina aos seis meses após a vacinação, quando comparado com o respectivo grupo controlo (que mantiveram o mesmo título de anticorpos AH₁ em T₁ e em T₆). Esta diferença verificou-se quando a presença de *stress* crónico foi avaliada por qualquer um dos modos considerados no capítulo dos métodos e foi estatisticamente significativa, a um nível de significância de 5%, quando se avaliou a presença de *stress* pelo método da triangulação utilizando a entrevista, usando o questionário GHQ₁₂ e também combinando os três métodos.

A associação entre a presença de *stress* crónico, determinada através do método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS, e a redução dos anticorpos seis meses após vacinação, não teve significado estatístico ao nível de significância considerado, possivelmente porque este método detectou menor número de indivíduos com *stress* comparativamente às outras formas de o medir e também porque se refere, mais especificamente, ao *stress* de natureza profissional. Na verdade, as possíveis repercussões do *stress* sobre a resposta imunitária à vacinação parecem ocorrer independentemente da origem dos factores indutores de *stress* ser de natureza profissional ou de outras naturezas.

Tal como noutros estudos (BURNS et al., 2003a; MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2005a; PHILIPS et al., 2005b; PRESSMAN et al., 2002; PRESSMAN et al., 2005), a associação encontrada entre a presença de *stress* crónico e a redução dos títulos de anticorpos em T₆, não ocorreu em relação a todas as estirpes componentes da vacina. No presente estudo encontrou-se uma associação entre a presença de *stress* crónico e a redução dos títulos de anticorpos em T₆, relativamente à estirpe AH₁, mas não em relação às estirpes AH₃ ou B. Outros estudos encontraram aquela associação com o título de ac AH₁ (BURNS et al., 2003a; MILLER et al., 2004; PRESSMAN et al., 2005), enquanto que outros encontraram-na relativamente a estirpes AH₃ (BURNS et al., 2003a; PHILIPS et al., 2005b) e também a estirpes B (PHILIPS et al., 2005a).

De acordo com alguns autores (VEDHARA et al., 1999; PHILIPS et al., 2005a), a relativa novidade da estirpe componente da vacina parece ser um factor determinante para a detecção da influência do *stress* na manutenção da resposta imunitária, meses

após a administração de vacinas timo-dependentes. Pressman e colaboradores, por exemplo, encontraram uma associação entre níveis de *stress* e a redução do título de anticorpos quatro meses após a administração da vacina contra a gripe apenas em relação à estirpe não incluída em imunizações prévias (PRESSMAN et al., 2002).

No presente estudo, a composição da vacina utilizada foi idêntica à vacina contra a gripe usada no hemisfério Norte em 2006 (no ano anterior ao início do estudo) relativamente à estirpe AH₃ (A/Wisconsin/67/2005) e à estirpe B (B/Malaysia/2506/2004). A única estirpe componente da vacina contra a gripe de 2007 que foi distinta comparativamente a 2006, e também aos três anos anteriores, foi a estirpe AH₁ (A/Solomon Islands/3/2006).

Por outro lado, o tipo A do vírus *Influenza* sofre mais mutações de ponto (derivações antigénicas) que o tipo B (USA. CDC, 2007), o que também poderá contribuir para uma maior novidade dos subtipos A para os sistemas imunitários dos participantes, além de que, em Portugal e desde 1990, as estirpes predominantes em circulação em anos com elevada actividade gripal foram AH₃ ou B (ANDRADE, 2008). De 1990 até ao início do estudo, o subtipo AH₁ apenas foi predominante em conjunto com o B, em 2005, que foi um ano de muito reduzida actividade gripal (inferior à actividade basal).

Assim, é plausível pressupor da relativa novidade do vírus *Influenza* AH₁N₁ componente da vacina administrada, relativamente ao AH₃N₂ ou ao B para os sistemas imunitários dos indivíduos que constituíram a amostra em estudo, apesar dos títulos de anticorpos pré-vacinais não terem sido inferiores para a estirpe AH₁, pelo menos em relação à estirpe AH₃. Tal pode constituir uma das possíveis explicações para a diferença dos resultados encontrados relativamente às três estirpes.

Por outro lado, a estirpe AH₁ revelou ser a mais imunogénica, com aumento da média geométrica entre T₀ e T₁ de 11,1 vezes, enquanto que para as estirpes AH₃ e B o aumento das respectivas médias geométricas foi, respectivamente, de 6,2 e de 4,6 vezes. Por sua vez, a mediana dos aumentos foi idêntica para os anticorpos AH₁ e AH₃ e inferior para os anticorpos B. A maior imunogenicidade verificada relativamente à estirpe AH₁, coloca a hipótese de, na amostra estudada, poderem existir alguns indivíduos em que a infecção primária possa ter ocorrido com uma estirpe AH₁ antigenicamente semelhante à da vacina. De acordo com Pereira, a resposta de

anticorpos em contactos posteriores parece ser mais robusta relativamente à estirpe da infecção primária (PEREIRA, 1979). Deste modo, a detecção da influência do *stress* na redução da resposta de anticorpos ao longo de seis meses após vacinação talvez tenha sido facilitada por existirem indivíduos cuja infecção primária tenha ocorrido com uma estirpe AH₁ semelhante à da vacina, ou então, porque aquela influência possa ser mais facilmente detectada quando são atingidos títulos mais elevados de anticorpos em T₁ (a média geométrica e a mediana dos ac AH₁ em T₁, foram muito superiores às dos ac AH₃ e dos ac BH).

Apesar de diversas células inflamatórias e imunitárias estarem implicadas na fisiopatologia da asma (BURMESTER, PEZZUTTO, 2003b), decidiu-se não excluir do estudo cinco indivíduos com história anterior de asma brônquica ligeira intermitente, por se encontrarem sem medicação regular e sem crises há vários anos e porque se pretendia uma amostra com a maior dimensão possível, para permitir detectar efeitos a nível estatístico.

De facto, dos indivíduos com história anterior de asma, dois encontravam-se entre o grupo dos casos AH₁ em T₆ e três no grupo dos controlos, pelo que a história de asma não parece ter interferido com a manutenção do título de anticorpos. Tal como esperado, quando se efectuou a análise da distribuição da variável *stress* medida das várias formas consideradas nos métodos, nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆ após exclusão daqueles cinco indivíduos, verificou-se que a associação entre a presença de *stress*, medido pelo método da triangulação utilizando a entrevista, usando o GHQ₁₂ ou combinando os três métodos, e o grupo dos casos AH₁ em T₆, manteve o significado estatístico, assim como tinha acontecido para o total da amostra.

Uma vez que a amostra deste estudo foi uma amostra de conveniência, procedeu-se à comparação dos casos AH₁ em T₆ e dos respectivos controlos, relativamente às variáveis que não entraram nos critérios de exclusão e que, de acordo com a bibliografia consultada, poderiam relacionar-se com uma menor resposta de anticorpos à vacina contra a gripe e eventualmente interferir na análise da relação entre a presença do *stress* crónico e a redução do título de anticorpos, seis meses após a vacinação. Contudo, a bibliografia consultada nesta matéria refere-se essencialmente à resposta imunitária à vacinação e não à manutenção/redução do título de anticorpos ao longo do tempo.

Alguns autores encontraram diferenças na resposta imunitária à vacina contra a gripe em adultos com idades extremas (CATE et al., 1983; GOODWIN, VIBOUD, SIMONSEN 2006; MURASKO et al., 2002), enquanto que outros autores não encontraram diferenças na resposta de anticorpos à vacina contra a gripe em adultos de idades mais próximas, de vinte a quarenta e cinco anos e de quarenta e seis a sessenta e cinco anos (LIDIA, SKWARCZYNSKI, MACHAKA, 2004).

No presente estudo, a mediana das idades da amostra foi de vinte e nove anos e, relativamente aos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, elas foram, respectivamente, de trinta e um e de vinte e seis anos. Apesar de esta diferença entre grupos não ser estatisticamente significativa para um nível de confiança de 95%, o valor de *p* foi inferior a um décimo, pelo que, para um nível de confiança de 90%, essa diferença teria tido significado estatístico. Deste modo, decidiu-se incluir a variável idade no modelo de regressão logística múltipla, apesar de essa variável não estar associada à presença de *stress*, pelo que não se comportou como uma verdadeira variável de confundimento.

A meta-análise de Segerstrom e Miller não encontrou diferença entre géneros na associação entre *stress* crónico e a resposta imunitária à vacina contra a gripe (SEGERSTROM, MILLER, 2004), embora alguns estudos sugiram alterações imunitárias mais acentuadas em mulheres com *stress* de longa duração (KIECOLT-GLASER et al., 1998; McDADE et al., 2000).

No presente estudo, a amostra foi constituída predominantemente por mulheres, tendo-se verificado homogeneidade entre o grupo dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, relativamente ao género.

De acordo com Poland e colaboradores, a resposta à vacinação poderá ser superior em alguns grupos étnicos (POLAND et al., 1995). De modo semelhante à variável género, os participantes eram na sua quase totalidade de raça branca, pelo que, relativamente à raça, também não se verificou diferença com significado estatístico entre os grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆.

Apesar de o tabagismo poder influenciar negativamente a resposta imunitária à vacina contra a gripe (FINKLEA et al., 1971), alguns autores encontraram títulos mais elevados de anticorpos dirigidos à hemaglutinina em fumadores após vacinação (MANCINI et al., 1998 citado por LOVEREN et al., 2001), possivelmente relacionados com infecções anteriores. No estudo que se apresenta não se verificaram diferenças com significado estatístico na proporção de indivíduos fumadores entre os grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆ pelo que, os hábitos tabágicos também não constituíram uma variável de interferência na relação do *stress* com a manutenção do título de anticorpos em T₆.

Alguns factores de natureza nutricional poderão também influenciar a resposta imunitária à vacinação (LOVEREN et al., 2001).

Se bem que as deficiências calóricas e proteicas graves possam afectar a resposta à vacinação (ADEIGA, AKINOSHO, ONYEWUCHE, 1994), não foram encontradas diferenças nas respostas imunitárias às vacinas contra o sarampo e a varicela, em indivíduos com défices proteicos ligeiros a moderados (IFEKWUNIGWE et al., 1980). No estudo que se apresenta, os grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆ eram homogéneos relativamente ao índice de massa corporal (mediana de 22,7 e de 22,0, respectivamente), além de serem constituídos por adultos saudáveis.

Entre os grupos dos casos AH₁ em T₆ e dos respectivos controlos, nenhum indivíduo consumia suplementos de óleo de peixe e somente catorze ingeriam regularmente suplementos multivitamínicos, os quais se distribuíam de forma semelhante nos dois grupos. Apesar de autores como Chandra e Puri terem encontrado uma maior proporção de idosos respondedores à vacina contra a gripe entre os que tiveram aconselhamento dietético e que tomaram suplementos vitamínicos (CHANDRA, PURI, 1985), não se conhece exactamente a dose óptima de suplementos vitamínicos e de minerais para se observar um efeito estimulador da resposta imunitária (BLUMBERG, HUGHES, 2001). Gardner e colaboradores, por exemplo, não encontraram relação entre a resposta imunitária à vacina contra a gripe e os níveis de betacaroteno, de retinol, de alfatocoferol e de zinco (GARDNER et al., 2000).

No presente estudo, também não se encontrou relação entre a ausência de ingestão regular de iogurtes e o grupo dos casos AH₁ em T₆. Apesar da ingestão regular de probióticos poder ter efeitos benéficos na imunidade (LOVEREN, 2001), parece estimular essencialmente os mecanismos inespecíficos de defesa (SCHIFFRIN et al., 1997).

Alguns estudos realizados em idosos sugerem que a resposta imunitária à vacina contra a gripe aumenta com o exercício físico (KOHUT et al., 2002; SHULER, LEBLANC, MARZILLI, 2003). Contudo, outros estudos realizados em adultos jovens, não encontraram essa associação (SHULER et al., 1999). No presente estudo, no qual os participantes eram adultos não idosos, não se verificou associação entre o sedentarismo e o grupo dos casos AH₁ em T₆, pelo que o exercício físico não demonstrou ser uma variável de interferência na relação entre o *stress* e a manutenção dos anticorpos, seis meses após a vacinação.

De igual modo, não se encontraram diferenças com significado estatístico na proporção de indivíduos que dormiam, em média, menos de sete horas diárias, nos grupos dos casos e dos controlos AH₁ em T₆, apesar de alguns autores sugerirem que o número reduzido de horas de sono por noite pode influenciar negativamente a resposta imunitária à vacinação (KIECOLT-GLASER, 1988; MILLER et al., 2004). É provável que a divergência encontrada se relacione com condições menos extremas entre os grupos estudados nesta amostra, relativamente ao número de horas dormidas e ainda à qualidade do sono.

Ao contrário do que se verificou relativamente a T₁, a proporção de participantes que tinham efectuado vacinação anterior, vacinação em 2006, ou que tinham títulos de anticorpos iguais ou superiores a quarenta em T₀, não era significativamente diferente no grupo dos casos AH₁ em T₆ e no respectivo grupo de controlo, o que sugere a ausência de interferência destas variáveis na manutenção do título de anticorpos. Na verdade, a estirpe AH₁ componente da vacina administrada foi diferente da vacina de 2006 e também das estirpes componentes da vacina de 2005, de 2004 e de 2003 (USA. CDC, 2007), pelo que parecia pouco provável que, pelo menos em relação à história vacinal anterior, esta estivesse relacionada com a redução do título de anticorpos AH₁ em T₆.

Contudo, em relação aos casos B em T₆ verificou-se existir uma maior proporção de indivíduos alguma vez vacinados (e também vacinados em 2006) comparativamente ao respectivo grupo controlo e esta diferença teve significado estatístico, sugerindo que os indivíduos alguma vez vacinados ou vacinados em 2006 tinham, respectivamente, um risco dez e quatro vezes superior de apresentar redução do título de anticorpos B de T₁ para T₆, comparativamente aos indivíduos não vacinados. Da mesma forma, a proporção de indivíduos alguma vez vacinados (ou vacinados em 2006), foi superior no grupo dos casos AH₃ em T₆, mas a diferença não teve significado estatístico. Assim, as vacinações anteriores, principalmente as recentes e com estirpes semelhantes às da vacina administrada, podem ter funcionado como variáveis de interferência no estudo da influência do *stress* crónico na redução dos títulos de anticorpos em T₆, pelo menos para a estirpe B.

Apesar de as medianas dos títulos de anticorpos em T₀ e em T₁ não terem sido significativamente diferentes no grupo dos casos AH₁ em T₆ e no respectivo grupo controlo, ambas as médias geométricas foram inferiores no grupo dos casos AH₁ em T₆ relativamente ao grupo controlo (o que não aconteceu com as duas outras estirpes). Assim, decidiu-se incluir estas variáveis na análise de regressão logística múltipla, por serem variáveis que, de acordo com a bibliografia consultada, parecerem influenciar a resposta de anticorpos após a vacinação contra a gripe (BEYER et al., 1996), apesar de não se ter encontrado informação relativamente à sua influência na manutenção/redução do título de anticorpos ao longo do tempo.

Após análise multivariada, verificou-se que a associação entre a variável *stress* e a redução dos ac AH₁ em T₆, medida de três modos distintos, manteve o significado estatístico e apresentou *odds ratio* ajustados muito próximos dos não ajustados, enquanto que as variáveis idade, título de ac AH₁ em T₀ e título de ac AH₁ em T₁ se mantiveram sem significado estatístico e, portanto, sem associação com o grupo dos casos AH₁ em T₆.

De acordo com a metodologia utilizada para medir a presença de *stress*, ou seja, o método da triangulação usando o GHQ₁₂, o método da triangulação usando a entrevista, ou a combinação dos três métodos, o risco de um enfermeiro com *stress* de longa duração apresentar redução do título de ac AH₁ ao fim dos seis meses do estudo foi,

respectivamente, 2,7 vezes, 3,6 vezes, ou 5,2 vezes superior ao de um enfermeiro sem *stress* crónico.

A associação encontrada entre a presença de *stress* crónico e a redução do título de anticorpos ao longo de seis meses após a vacinação vem sugerir a resposta à questão de investigação inicialmente colocada, de que o *stress* crónico pode influenciar negativamente a manutenção da resposta imunitária à vacina contra a gripe alguns meses após a vacinação, mesmo em indivíduos adultos não idosos, reforçando, deste modo, os resultados já encontrados em outros estudos (BURNS et al., 2003a; MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2005a; PHILIPS et al., 2005b; PRESSMAN et al., 2002; PRESSMAN et al., 2005).

5.3. *Stress* e circunstâncias indutoras de *stress* na amostra estudada

As pessoas têm diferentes susceptibilidades para experimentarem estados de *stress* (SERRA, 2005), nomeadamente *stress* relacionado com o trabalho. Esse depende, não apenas da exposição a factores indutores de *stress* presentes no trabalho, mas também de características individuais (SCHAUFELI, 1999). Por exemplo, é possível que o receio de falhar, o qual foi identificado somente por dezoito dos 136 enfermeiros da amostra estudada, distribuídos por quase todos os locais de trabalho considerados, e que foi classificado na sua maioria como um factor indutor de *stress* muito intenso, dependa mais de características individuais do que das condições específicas de cada local em que se desenvolve a actividade.

Assim, não admira que a proporção de enfermeiros com *stress* e as pontuações obtidas em escalas de *stress* sejam diferentes nos vários estudos que as avaliam. No estudo que se apresenta, verificou-se que a exaustão emocional média, assim como a despersonalização, foram inferiores às encontradas na revisão de Schaufeli e Enzmann (SCHAUFELI, ENZMANN, 1998, citados por SCHAUFELI, 1999) e também no estudo de Maslach, Jackson e Leiter (MASLACH, JACKSON, LEITER, 1996), enquanto que a realização pessoal foi mais elevada. Pelo contrário, foi encontrada uma maior proporção de indivíduos com *stress* classificado pelo GHQ₁₂, comparativamente com outros

estudos (EDWARDS et al., 2000; ESCOTT et al., 2001; LÓPEZ-CASTILLO et al., 1999).

As diferenças encontradas poderão relacionar-se com um número relativamente elevado de participantes no estudo que estavam a vivenciar experiências de *stress* de natureza não profissional, uma vez que o GHQ₁₂ detecta mal-estar psicológico independentemente da sua origem, enquanto que a escala de exaustão emocional do questionário MBI-HSS mede, essencialmente, o *stress* relacionado com o trabalho.

5.3.1. Circunstâncias indutoras de *stress* identificadas pela entrevista

O trabalho de enfermeiros implica a exposição a uma actividade e a condições de trabalho potencialmente indutoras de *stress*, que têm sido identificadas em vários estudos (ex. GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981; GUPPY, GUTTERIDGE, 1991; HEIM, 1993; HEIM, 1992; LINDSTROM, 1992; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1994). Desta forma, os factores indutores de *stress* podem depender das condições de trabalho, mas também podem ser de natureza socioemocional, podendo estar relacionados com o contacto próximo com o doente durante a prestação de cuidados de saúde. As condições específicas de cada local de trabalho em que se desenvolve a actividade vão provavelmente condicionar os níveis de *stress* encontrados e valorizar uma ou outra circunstância indutora de *stress*. Apesar disso, nos enfermeiros, os factores indutores de *stress* relacionados com o trabalho identificados nos diversos estudos são relativamente comuns.

A quantidade de trabalho percebida como sobrecarga constituiu o factor indutor de *stress* mais frequentemente referido entre os participantes, tendo sido identificada por 58,8% da amostra estudada e por 61,8% dos enfermeiros dos serviços de internamento. Da mesma forma, outros estudos identificaram este factor indutor de reacções de *stress* relacionado com o trabalho (CHANG et al., 2006; GOMES, CRUZ, 2004; HEIM, 1993; HEIM, 1992; LAUTERT et al., 1999; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2000a; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2001; MELO, GOMES, CRUZ, 1997; WALCOTT-McQUIGG, ERVIN, 1992; XIANYU, LAMBERT, 2006).

A sobrecarga de trabalho foi o factor indutor de *stress* identificado por uma maior proporção de enfermeiros pertencentes a enfermarias e também a serviços de urgência, tendo sido caracterizada como muito intensa por 70,4% dos enfermeiros de enfermarias e pelos sete enfermeiros dos serviços de urgência que o referiram. Outros autores identificaram este factor indutor de *stress* em enfermarias (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1999; MOHAN et al., 2005), nas quais a actividade dos enfermeiros é dificultada pela presença de muitos doentes dependentes, de solicitações múltiplas e, algumas vezes, pela presença de doentes em macas, para além das camas previstas.

Os conflitos entre profissionais (do mesmo grupo ou de outros grupos profissionais) também são sistematicamente referidos entre os factores indutores de *stress* nos enfermeiros de diversos locais de trabalho hospitalares (HEIM, 1992; WOLFGANG, 1988; XIANYU, LAMBERT, 2006). No presente estudo, esses conflitos foram referidos em segundo lugar pelo conjunto da amostra, tendo sido identificados por todos os enfermeiros de blocos operatórios, dos quais onze em dezasseis os classificaram como um factor indutor de *stress* muito intenso. Gatti e colaboradores também citaram as relações interpessoais, nomeadamente com os médicos, como o principal factor indutor de *stress* em enfermeiros de blocos operatórios (GATTI et al., 2004). Possíveis explicações obtidas pela entrevista parecem relacionar-se com uma grande dependência da actividade do enfermeiro em relação à actividade do cirurgião e também pelo facto do prolongamento dos tempos cirúrgicos acarretar dificuldades no cumprimento de horários pelos enfermeiros que tinham duplo emprego, gerando alguns conflitos interpessoais.

A proximidade do doente que sofre, a dificuldade em responder às suas exigências emocionais e das suas famílias e o contacto frequente com a morte poderão constituir outros factores indutores de *stress* de algum modo específicos da actividade dos profissionais de saúde. Diversos estudos têm também identificado o contacto com o sofrimento e a morte como fontes de *stress* entre enfermeiros (DEWE, 1987; GRAY-TOFT, ANDERSON, 1981; GRAY-TOFT, ANDERSON, 1985; GUPPY, GUTTERIDGE, 1991; LINDSTROM, 1992; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1999; MOHAN et al., 2005; XIANYU, LAMBERT, 2006).

Neste estudo, o lidar com o sofrimento e com a morte dos doentes foi identificado em quarto lugar pelo conjunto da amostra, mas em segundo pelos enfermeiros de serviços

de internamento. Apesar de os enfermeiros de blocos operatórios e de serviços de urgência se depararem muitas vezes com situações clínicas críticas, os enfermeiros de serviços de internamento têm um contacto muito mais prolongado com os doentes, o que permite a criação de ligações afectivas e o seu maior envolvimento emocional com o doente que sofre. Particularmente em enfermarias onde, de um modo geral, os doentes estão conscientes e são mais colaborantes que os das unidades de cuidados intensivos, essas ligações podem ser mais facilmente criadas, aumentando assim a susceptibilidade dos profissionais a emoções negativas relacionadas com o sofrimento e a morte dos seus doentes.

Tal como no estudo de Dewe (DEWE, 1988) o estado clínico crítico e a descompensação dos doentes foi o factor indutor de *stress* mais vezes identificado pelos profissionais das unidades de cuidados intensivos, tendo também sido referido com alguma frequência pelos enfermeiros de blocos operatórios, de serviços de urgência e até das enfermarias. De facto, em qualquer desses locais pode ocorrer a descompensação de doentes o que, em função dos recursos disponíveis de cada enfermeiro para lidar com a situação, poderá originar estados de *stress*, mais ou menos permanentes, associados àquelas situações ou à ansiedade gerada pela antecipação da sua ocorrência.

Os conflitos com doentes e familiares foram referidos por seis dos dez enfermeiros que trabalhavam em serviços de urgência, enquanto que apenas uma pequena proporção de enfermeiros de outros locais de trabalho os identificaram. O contacto dos enfermeiros com familiares e as próprias condições dessas relações nos serviços de urgência justificam, por certo, as diferenças encontradas.

5.3.2. Estudo da associação entre algumas características do trabalho dos enfermeiros e a presença de *stress* crónico

Com esta análise, pretendia-se sugerir algumas características da actividade profissional eventualmente associadas ao *stress* crónico, na amostra estudada. Contudo, não foram encontradas associações entre as características da actividade estudadas e a presença de *stress* crónico determinada por qualquer um dos modos considerados no capítulo dos

métodos. Nesta parte do estudo, tal como acontece com a maioria dos estudos da bibliografia consultada nesta matéria, o desenho do estudo foi transversal não permitindo determinar nexos de causalidade, mas apenas sugerir associações que possam justificar uma avaliação em trabalhos futuros.

Os estudos que determinam associações entre a maior ou menor experiência profissional e a presença de *stress* têm encontrado alguns resultados não concordantes. Diversos autores identificaram uma maior proporção de indivíduos com *stress* entre os enfermeiros mais jovens e com menor experiência profissional (ARAFAT et al., 2003; CALLAGHAN, TAK-YING, WYATT, 2000; GARCIA et al., 2005; ULRICH, FITZGERALD, 1990), apesar de outros terem encontrado uma maior proporção de indivíduos com *stress* entre os mais qualificados (JONES, 1994 citado por BALDWIN, 1999) ou, tal como sucede no presente estudo, não se ter encontrado diferenças com significado estatístico entre indivíduos com diferentes experiências profissionais (BOND, 1994). É possível que factores como o grau de responsabilidade exigido, e também o apoio prestado por outros profissionais durante o período de integração dos enfermeiros menos experientes, possam ter sido, pelo menos em parte, responsáveis pela discrepância de resultados obtidos nos vários estudos.

Enquanto que McIntyre e colaboradores encontraram mais sentimentos de culpa entre os enfermeiros que prestavam cuidados a doentes (McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 1999), outros autores referiram maiores níveis de *stress* entre enfermeiros com funções de gestão (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987; WALL et al., 1997). No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre a presença de *stress* e o tipo de actividade predominante. Contudo, apenas uma minoria de participantes tinha funções de gestão, pelo que o número daqueles participantes pode não ter sido suficiente para detectar associações entre a actividade predominante de gestão e a presença de *stress*.

Do mesmo modo, o número de enfermeiros que trabalhavam em serviços que não eram de internamento, que trabalhavam mais de quarenta e duas horas semanais ou que não trabalhavam por turnos era relativamente pequeno, podendo ter dificultado a detecção de diferenças relativamente à sua associação com a presença ou ausência de *stress*.

De acordo com alguns autores, o número de horas trabalhadas pode constituir um factor indutor de *stress*, podendo relacionar-se com a sobrecarga de trabalho. Fielden e Peckar,

por exemplo, encontraram uma correlação entre o número de horas trabalhadas e os níveis de *stress* em médicos em período de formação (FIELDEN, PECKAR, 1999). Curiosamente, no presente estudo verificou-se que uma maior proporção de indivíduos sem *stress* trabalhava mais horas por semana, apesar de esta diferença não ter significado estatístico ao nível de significância considerado, o que poderá dever-se ao acaso ou eventualmente estar relacionado com eventuais variáveis de confundimento não identificadas (por exemplo, e entre outros, menos compromissos familiares permitindo que os enfermeiros possam trabalhar em acumulação noutros locais).

O trabalho por turnos também foi referido como uma circunstância indutora de *stress*, por vários autores (LEPPANEN, OLKINUORA, 1987; McINTYRE, McINTYRE, SILVÉRIO, 2001). Na amostra estudada, esta circunstância indutora de *stress* foi identificada por vinte e três enfermeiros (16,9%), durante a entrevista. No entanto, apenas oito desses vinte e três enfermeiros a classificaram como muito intensa pelo que, neste grupo de indivíduos, aquela circunstância indutora de *stress* foi pouco valorizada pela maioria dos enfermeiros.

5.3.3. Estudo da associação entre algumas características dos locais de trabalho e a presença de *stress* crónico nos enfermeiros de serviços de internamento

Conforme já referido, a circunstância indutora de *stress* mais vezes identificada através da entrevista realizada aos enfermeiros dos serviços de internamento foi a sobrecarga de trabalho. Alguns estudos encontraram uma associação entre a sobrecarga de trabalho e a exaustão emocional (LEE, ASHFORTH 1996; THOMSEN et al., 1999). Contudo, a quantidade de trabalho percebida como sobrecarga é subjectiva, dependendo da avaliação que cada enfermeiro faz da sua situação de trabalho e dos recursos que possui para lidar com ela.

Determinadas características dos serviços de internamento podem relacionar-se, de uma forma objectiva, com a quantidade de trabalho, designadamente a taxa de ocupação e também a falta de enfermeiros, pelo que se decidiu classificar cada enfermeiro como pertencendo a um serviço em que cada uma das características se situasse até à mediana

ou então acima da mediana relativamente ao conjunto dos serviços do mesmo tipo (enfermarias ou UCI), e até ao P_{75} ou acima deste.

No presente estudo, não se verificaram associações com significado estatístico entre o trabalho em serviços de internamento com taxas de ocupação elevadas (acima da mediana) ou muito elevadas (acima do P_{75}) e a presença de *stress*, assim como também não se encontraram associações com significado estatístico entre o trabalho em serviços de internamento com falta moderadamente elevada de enfermeiros ou com falta muito elevada de enfermeiros e a presença de *stress*. No entanto, apenas trinta e nove (36%) e catorze (13%) enfermeiros trabalhavam, respectivamente, em serviços com aquelas características.

Curiosamente, verificou-se uma associação com significado estatístico entre a presença de *stress*, identificada pelo método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS e o trabalho em serviços de internamento onde a percentagem de doentes idosos tinha sido elevada, nos nove meses anteriores ao início do estudo (acima da mediana do conjunto das enfermarias e das UCI). Tal poderá relacionar-se com a presença de doentes mais dependentes e, dessa forma, induzir a percepção de sobrecarga de trabalho.

A prestação de cuidados a doentes em grande sofrimento, e o seu acompanhamento até à morte, foram percebidas como uma exigência emocional importante por quase metade dos enfermeiros de serviços de internamento. De forma semelhante ao referido a propósito da sobrecarga de trabalho, determinadas características objectivas dos serviços de internamento a que pertenciam os enfermeiros podem relacionar-se com o contacto frequente com o sofrimento e a morte, tal como o número elevado ou muito elevado de doentes falecidos no serviço em que cada enfermeiro presta cuidados de saúde e a taxa de letalidade desse mesmo serviço.

Para além da frequência dos contactos com casos de doentes internados que vêm a falecer, outros factores, designadamente de natureza individual, podem influenciar a avaliação dessas situações como indutoras de *stress*. Contudo, é provável que uma exposição muito intensa ao contacto com a morte possa estar associada a uma maior proporção de enfermeiros com *stress* de longa duração.

No presente estudo, verificou-se uma associação positiva entre trabalhar em serviços onde o número de doentes falecidos foi muito elevado e a presença de *stress* de longa duração em enfermeiros, independentemente dos critérios utilizados.

Relativamente à taxa de letalidade no serviço em que se trabalha, é possível que esta não reflecta tão bem o contacto com o sofrimento e com a morte como o número de doentes falecidos, principalmente em serviços que internam um número reduzido de doentes. Mesmo assim, encontrou-se uma associação entre o trabalho em serviços com taxas de letalidade elevadas e a presença de *stress* de longa duração, quando a sua medição utilizou o critério da triangulação, usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS. Mais uma vez, é possível que a detecção daquela associação apenas tenha ocorrido quando se utilizou esse modo de medir a presença de *stress* crónico, por ele possuir maior especificidade relativamente à natureza do *stress* relacionado com o trabalho.

5.4. Associação entre o trabalho em serviços de internamento em que o número de doentes falecidos foi muito elevado e a redução de anticorpos AH₁ em T₆

Uma dificuldade, já referida, quando se procede à análise comparativa dos resultados entre os vários estudos que estudam a associação entre o *stress* e a resposta imunitária ou a redução dos títulos de anticorpos vários meses após a vacinação, relaciona-se com aspectos metodológicos, entre os quais se inclui a avaliação da variável de exposição. Assim, a presença de *stress* tem sido determinada de vários modos, designadamente: (1) exposição a um factor indutor de *stress* muito intenso (por exemplo, tratar de parceiros com demência), (2) utilização de escalas ou questionários diversos (acontecimentos de vida, *stress* percebido, entre outros), (3) realização de entrevista questionando sobre a existência de solidão relacionada com o *stress*, ou ainda (4) identificação de traços estáveis da personalidade, como o neuroticismo.

Possivelmente devido a essa dificuldade, os resultados mais consensuais parecem dizer respeito à associação entre a exposição a factores indutores de *stress* particularmente intensos, como tratar de parceiros com demência, e a resposta imunitária à vacinação. Contudo, na amostra em estudo, verificou-se que os factores indutores de *stress*

identificados por cada um dos participantes eram múltiplos e variados, apresentando intensidades também distintas, pelo que não foi possível identificar, pela entrevista efectuada, um factor indutor de *stress* único, particularmente intenso, partilhado pelo grupo de enfermeiros participantes no estudo.

Optou-se então por determinar o *stress* crónico utilizando três critérios distintos, e ainda combinando aqueles critérios, e estudar a sua associação com a resposta imunitária à vacinação e com a manutenção/redução do título de anticorpos ao longo dos seis meses em que decorreu o estudo. Mesmo assim, decidiu-se averiguar a existência de algumas características objectivas do trabalho da amostra estudada, e dos serviços de internamento onde os participantes trabalhavam, que pudessem estar relacionadas com a presença de *stress* crónico, e explorar a sua associação com a redução dos anticorpos AH₁ em T₆.

Em enfermeiros de serviços de internamento, verificou-se que a exposição muito frequente ao sofrimento e à morte durante a prestação de cuidados de enfermagem, determinada através do trabalho em serviços de internamento onde o número de doentes falecidos se situasse acima do P₇₅ da distribuição dos serviços, estava associada à presença de *stress* crónico. Como já foi referido, esta associação foi encontrada quando se mediu o *stress* por qualquer dos critérios adoptados.

Contudo, não foi encontrada qualquer associação entre a exposição àquela circunstância indutora de *stress* objectivada pelo trabalho em serviços de internamento onde o número de doentes falecidos se situou acima do P₇₅ (da distribuição do conjunto dos serviços de internamento do mesmo tipo) e a redução do título de anticorpos AH₁ em T₆. Provavelmente, este resultado relacionou-se com o facto dessa circunstância indutora de *stress* não ter sido suficientemente intensa para, por si só, ter sido a grande responsável pelo *stress* crónico encontrado naqueles enfermeiros (apesar da associação encontrada).

Assim, parece provável que, na amostra estudada, outros factores de natureza profissional, e principalmente de natureza não profissional, tenham sido percebidos como circunstâncias indutoras de *stress* e contribuído fortemente para a presença de estados de *stress*. Esta hipótese constitui uma possível justificação para o facto de se ter verificado uma associação entre a redução do título de ac AH₁ seis meses após a

vacinação e a presença de *stress* crónico, mas não entre a redução do ac AH₁ seis meses após a vacinação e a exposição muito elevada ao sofrimento e à morte dos doentes no local de trabalho.

6. Conclusões

O estudo realizado permitiu concluir o seguinte:

1. Na amostra estudada, constituída por 136 adultos não idosos (média das idades de 33 anos; mediana das idades de 29 anos), não se encontrou qualquer associação entre a presença de *stress* crónico e a resposta imunitária “insuficiente” à vacina contra a gripe (para nenhuma das estirpes consideradas isoladamente ou em conjunto), avaliada pela proporção de indivíduos que, ao fim de um mês (T_1), apresentou um aumento do título de anticorpos inferior a quatro vezes o título de anticorpos prévios à vacinação.

Se bem que um sistema imunitário não envelhecido possa ser pouco sensível à influência do *stress* crónico, verificou-se que, em T_1 , títulos mais elevados de anticorpos antes da vacinação e antecedentes de vacinações anteriores (mais especificamente, no ano de 2006), estavam associados ao grupo dos casos para as três estirpes componentes da vacina, pelo que estas variáveis se comportaram como variáveis de interferência no estudo da associação entre a presença de *stress* crónico e a resposta imunitária à vacina contra a gripe, um mês após a vacinação.

Quando se pretendeu excluir os indivíduos vacinados ou os que tinham anticorpos específicos dirigidos a cada estirpe componente da vacina iguais ou superiores a quarenta antes da vacinação, a amostra ficou com dimensões muito reduzidas nos grupos dos casos em T_1 , o que impossibilitou o controlo daquelas variáveis.

2. Este estudo encontrou uma maior proporção de indivíduos com *stress* crónico no grupo dos casos AH_1 em T_6 , ou seja, no grupo de participantes em que ocorreu uma diminuição do título de ac AH_1 seis meses após a vacinação, quando comparado com o respectivo grupo de controlo (que manteve o mesmo título de ac AH_1 seis meses e um mês após vacinação). Esta diferença verificou-se quando a presença de *stress* crónico foi avaliada por qualquer um dos critérios

considerados no capítulo dos métodos e foi estatisticamente significativa, a um nível de significância de 5%, quando se avaliou a presença de *stress* pelo método da triangulação utilizando a entrevista ($p=0,006$), pelo método da triangulação usando o questionário GHQ₁₂ ($p= 0,045$) e também pela combinação dos três métodos (presença de *stress* crónico identificado pelo método da triangulação usando a entrevista e simultaneamente pelo método da triangulação usando um dos questionários) ($p= 0,001$).

Após avaliação da homogeneidade entre os casos e os controlos AH₁ em T₆ e a realização da análise multivariada, verificou-se que as associações entre a presença de *stress* crónico medida pelo método da triangulação usando a entrevista, pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂ ou pela combinação dos três métodos, e a redução dos ac AH₁ em T₆, mantiveram o significado estatístico ($p=0,010$, $p=0,042$ e $p=0,002$, respectivamente), tendo apresentado *odds ratio* ajustados muito próximos dos não ajustados. Por sua vez as variáveis idade, título de ac AH₁ em T₀ e título de ac AH₁ em T₁, mantiveram-se sem significado estatístico e, portanto, sem associação com o grupo dos casos AH₁ em T₆.

De acordo com a metodologia utilizada para medir a presença de *stress* crónico, ou seja, o método da triangulação usando o GHQ₁₂, o método da triangulação usando a entrevista ou a combinação dos três métodos, o risco de um enfermeiro com *stress* crónico apresentar redução do título de anticorpos AH₁ ao fim de seis meses após a vacinação foi, respectivamente, 2,7 vezes, 3,6 vezes, ou 5,2 vezes superior, ao de um enfermeiro sem *stress* crónico.

3. Tal como referido por outros estudos, a associação entre a presença de *stress* crónico e a redução dos títulos de anticorpos seis meses após a vacinação, não ocorreu em relação a todas as estirpes componentes da vacina. Neste estudo foi detectada, em T₆, uma associação entre a presença de *stress* crónico e a redução dos títulos de anticorpos dirigidos à estirpe AH₁, mas não se encontrou qualquer associação entre a presença de *stress* crónico e a redução dos títulos de anticorpos, dirigidos à estirpe AH₃ ou à estirpe B.

Apesar de este estudo não conseguir explicar o motivo daquela diferença, é possível sugerir algumas hipóteses, com base nos dados recolhidos:

- a) uma vez que não se verificou uma associação entre o grupo dos casos AH₁ em T₆ e os antecedentes de vacinações anteriores, mas que se detectou uma maior proporção de indivíduos que tinham efectuado vacinações anteriores, e também no ano de 2006, nos casos B e nos casos AH₃, no mesmo momento do estudo (embora relativamente a este último grupo não se tenha verificado diferença com significado estatístico), é possível que possa haver interferência dessa variável quando as estirpes componentes das vacinações anteriores são idênticas às da vacina administrada;
- b) na amostra estudada, a estirpe AH₁ revelou ser a mais imunogénica, pelo que a primoinfecção destes indivíduos poderá ter sido maioritariamente efectuada por uma estirpe AH₁N₁ (aumento da média geométrica entre T₀ e T₁ de 11,1 vezes para os ac AH₁ e da mediana de 8 vezes, aumento da média geométrica entre T₀ e T₁ de 6,2 vezes para os ac AH₃ e mediana de 8 vezes e aumento da média geométrica de apenas 4,6 vezes e da mediana de 4 vezes para a estirpe B). Este facto poderá ter facilitado a detecção do efeito do *stress* crónico na redução dos títulos de anticorpos;
- c) ocorreu maior redução dos títulos de anticorpos ao longo dos seis meses relativamente à estirpe AH₁ (mediana de duas vezes para as três estirpes, mas médias geométricas de 1,4 vezes para a estirpe AH₃, 1,5 vezes para a B e de 1,6 vezes para a AH₁), o que também poderá ter facilitado a detecção do efeito do *stress* crónico na redução dos títulos de anticorpos;
- d) uma vez que a estirpe AH₁ administrada durante o estudo foi a única que não fez parte da vacina administrada em 2006 (nem nos três anos anteriores), como também não foi estirpe predominante em nenhum ano de elevada incidência gripal desde 1990, pode pressupor-se da relativa novidade desta estirpe em relação às estirpes AH₃ e B. De acordo com alguns autores, essa novidade parece facilitar a detecção do efeito do *stress* crónico na redução

do título de anticorpos meses após a vacinação (PHILIPS et al., 2005a; VEDHARA et al., 1999).

4. A entrevista individual identificou, por participante, vários factores indutores de *stress* relacionados com o trabalho e também outros factores de natureza não profissional, naquela amostra, constituída por enfermeiros que trabalhavam em enfermarias, em UCI, em serviços de urgência e ainda em blocos operatórios de um hospital universitário.

Entre os factores indutores de *stress* relacionados com o trabalho, a quantidade de trabalho percebida como sobrecarga constituiu o factor indutor de *stress* mais vezes referido pelos participantes, tendo sido identificada por 58,8% da amostra em estudo e por 61,8% dos enfermeiros dos serviços de internamento. Este factor indutor de *stress* foi identificado por uma maior proporção de enfermeiros pertencentes a enfermarias e também a serviços de urgência, tendo sido caracterizado como muito intenso por 70,4% dos enfermeiros de enfermarias e pelos sete enfermeiros de serviços de urgência que o referiram.

Os conflitos entre os profissionais foram apontados em segundo lugar pelo conjunto da amostra, tendo sido identificados por todos os enfermeiros de blocos operatórios, dos quais onze em dezasseis o classificaram como muito intenso.

Por sua vez, o lidar com o sofrimento e com a morte dos doentes foi identificado em quarto lugar pelo conjunto da amostra, mas em segundo pelos enfermeiros de serviços de internamento.

O factor indutor de *stress* mais vezes identificado pelos profissionais das unidades de cuidados intensivos foi o estado clínico crítico com a possibilidade de descompensação dos doentes, o qual também foi referido por alguns enfermeiros de outros locais de trabalho.

Os conflitos com doentes e familiares foram referidos por seis dos dez enfermeiros que trabalhavam em serviços de urgência, enquanto que apenas uma

pequena proporção de enfermeiros de outros locais de trabalho os identificou como factor indutor de *stress* relacionado com o trabalho.

5. Na amostra estudada, não se encontraram associações entre as características da actividade estudadas (local de trabalho, tipo de actividade predominante, experiência profissional, trabalho por turnos e número de horas semanais de trabalho) e a presença de *stress* crónico, determinada por qualquer dos três critérios considerados nos métodos ou pela sua combinação.

Nos enfermeiros que pertenciam a serviços de internamento, verificou-se uma associação com significado estatístico, ao nível de confiança de 95%, entre a presença de *stress* crónico, identificada pelo método da triangulação usando a escala EE do MBI-HSS, e o trabalho em serviços de internamento onde a percentagem de doentes idosos tinha sido elevada, nos nove meses anteriores ao início do estudo (superior à mediana do conjunto das enfermarias e das UCI). Tal poderá pressupor uma maior dependência dos doentes, percebida como sobrecarga de trabalho pelos enfermeiros, apesar de não se ter encontrado associação, ao nível de significância de 5%, entre trabalhar em serviços em que existia maior falta de enfermeiros e a presença de *stress* crónico.

Uma vez que lidar com o sofrimento e com a morte foi o segundo factor indutor de *stress* mais vezes referido pelos enfermeiros de serviços de internamento, estudaram-se algumas características objectivas destes serviços que se relacionassem com uma maior exposição ao sofrimento e à morte dos doentes e a sua associação com o *stress* crónico. Nesta análise, verificou-se uma associação positiva entre trabalhar em serviços onde o número de doentes falecidos foi muito elevado e a presença de *stress* de longa duração, quando este foi medido de acordo com qualquer dos modos considerados no capítulo dos métodos. Encontrou-se ainda uma associação entre o trabalho em serviços com taxas de letalidade elevada e a presença de *stress* de longa duração, quando este foi medido utilizando o critério da triangulação usando a escala de EE do MBI-HSS.

6. Não foi encontrada qualquer associação entre a exposição muito frequente ao sofrimento e à morte de doentes, determinada pelo trabalho em serviços de

internamento onde o número de doentes falecidos foi superior ao P_{75} de distribuição dos serviços, e a redução do título de ac AH_1 seis meses após a vacinação. Possivelmente, a exposição muito frequente ao sofrimento e à morte de doentes, apesar de estar relacionada com a presença de *stress* crónico entre os enfermeiros de serviços de internamento estudados, não constituiu um factor indutor de *stress* suficientemente intenso para, por si só, estar associado à redução do título de anticorpos AH_1 , existindo provavelmente outros factores indutores de *stress*, (com e sem relação com o trabalho), que tenham contribuído significativamente para o estado de *stress* crónico nos participantes.

7. O método da triangulação usando a entrevista foi o que detectou maior número de participantes com *stress*, seguido do método da triangulação utilizando o GHQ_{12} . O método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS detectou menor número de indivíduos com *stress*. A maior concordância entre métodos ocorreu com os dois primeiros.

O método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS, parece ser mais sensível na detecção da presença de *stress* de natureza profissional. Assim, esse critério detectou mais associações entre a presença de *stress* e algumas características objectivas dos serviços de internamento (taxa de letalidade elevada e percentagem de doentes idosos elevada no serviço onde cada enfermeiro trabalhava) que não foram detectadas quando a presença do *stress* foi determinada pelos restantes métodos. No entanto, uma vez que as alterações imunitárias relacionadas com o *stress* crónico não ocorrem somente quando a sua natureza é profissional, o método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI-HSS, pode ser menos sensível na detecção de associações entre o *stress* e a resposta imunitária à vacinação.

A conjunção dos três métodos, de modo a identificar a presença de *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista e, simultaneamente, pelo método da triangulação usando um dos questionários (GHQ_{12} ou escala de exaustão emocional do MBI-HSS), foi o critério para identificação de *stress* que permitiu encontrar uma maior força de associação entre a presença de *stress* crónico e a redução de anticorpos AH_1 , seis meses após a vacinação.

8. Apesar de os resultados do presente estudo não poderem ser generalizados, uma vez que se estudou uma amostra de conveniência, a associação encontrada entre a presença de *stress* crónico e a redução do título de ac AH₁, seis meses após a vacinação, vem sugerir a resposta à questão de investigação inicialmente colocada, de que o *stress* crónico pode influenciar negativamente a manutenção da resposta imunitária à vacina contra a gripe alguns meses após a vacinação, mesmo em indivíduos adultos não idosos, reforçando, deste modo, outros resultados no mesmo sentido (BURNS et al., 2003a; MILLER et al., 2004; PHILIPS et al., 2005a; PHILIPS et al., 2005b; PRESSMAN et al., 2002; PRESSMAN et al., 2005).

7. Perspectivas futuras

O estado actual do conhecimento científico apoia fortemente a hipótese de que o *stress*, caracterizado de várias formas, afecte o sistema imunitário, pelo menos no que respeita a medições de alguns parâmetros imunológicos. Além dos efeitos na resposta imunitária celular, o *stress*, e mais especificamente o *distress* de longa duração, parece diminuir a resposta de anticorpos específicos após vacinação, nomeadamente após a vacinação contra a gripe. No entanto, existem ainda muitas lacunas a nível do conhecimento nesta área de investigação específica, pelo que se expõem algumas reflexões que poderão constituir pontos de partida para futuros estudos.

Uma vez que a vacina contra a gripe é uma vacina timo-dependente e, portanto, em que há envolvimento das células T na resposta imunitária para além dos linfócitos B, será importante que a resposta imunitária à vacinação seja estudada não só através da determinação dos títulos de anticorpos dirigidos à hemaglutinina como também de outros parâmetros, nomeadamente parâmetros funcionais das células T, tal como sugerido no estudo de Glaser e colaboradores (GLASER et al., 1996). Além do mais, desconhece-se em qual, ou em quais, dos processos imunológicos envolvidos na resposta à vacinação o *stress* exerce a sua influência, pelo que este também parece ser um campo de investigação pertinente.

Ainda relacionado com o ponto anterior, o estudo de Miller e colaboradores sugere a existência de uma janela de oportunidade relativamente à qual o *stress* poderá exercer a sua influência na resposta imunitária à vacinação (MILLER et al., 2004). Será importante identificar, através da realização de outros estudos, qual será aquele período crítico, tanto em relação à produção máxima de anticorpos como também à redução dos títulos de anticorpos ao longo do tempo.

Um dos maiores problemas nesta área de investigação relaciona-se com questões metodológicas. Será desejável a realização de estudos longitudinais, com amostras aleatórias e de dimensões adequadas para que se possa controlar interferências de outras variáveis, entre as quais se destaca a história de vacinações anteriores, os títulos de anticorpos específicos antes da vacinação e infecções antigas com estirpes

semelhantes às componentes da vacina. Além disso, os factores que influenciam a resposta imunitária à vacinação deverão continuar a ser estudados, para que variáveis de interferência possam ser devidamente controladas.

A dificuldade na conceptualização da variável *stress*, e sobretudo na sua medição, tem sido responsável por avaliações muito distintas da variável independente em anteriores estudos. A exposição a um factor indutor de *stress* muito intenso, o qual se associa à presença de *stress* crónico para a maioria dos indivíduos, parece ser a forma de medir o *stress* que tem fornecido resultados mais consistentes no estudo das relações *stress*/imunidade. Contudo, o *stress* como estado psicológico é multifactorial, dependendo das avaliações que cada indivíduo faz de determinadas situações e também dos recursos que possui para lidar com as mesmas, pelo que deverá ser dada maior atenção ao estudo desta variável.

As respostas fisiológicas do *stress*, e particularmente do *stress* crónico de natureza psicológica, parecem ser extremamente complexas e variadas entre indivíduos. Contudo, uma vez que se pressupõe que as variações bioquímicas poderão ser mediadores da influência do *stress* na resposta imunitária à vacinação, apesar da sua complexidade, elas deverão continuar a merecer a atenção dos investigadores, não apenas em relação aos níveis séricos do cortisol, mas também de outras hormonas envolvidas no processo de *stress*.

Actualmente desconhece-se a razão pela qual o *stress* parece influenciar a manutenção do título de anticorpos meses após a vacinação relativamente a algumas estirpes, mas não em relação a outras, colocando-se a hipótese de que a influência do *stress* poderá ser mais facilmente detectada perante a relativa novidade para o sistema imunitário de determinadas estirpes. Assim, parece ser interessante proceder especificamente à exploração desta hipótese em estudos posteriores.

Existem numerosos estudos relativos ao *stress* relacionado com o trabalho em profissionais de saúde e, nomeadamente, em enfermeiros. A identificação de factores indutores de *stress* tem sido predominantemente efectuada de um modo transversal, principalmente através da aplicação de questionários. O estudo de determinadas características objectivas dos locais de trabalho que possam estar relacionadas com

estados de *stress* crónico, particularmente em estudos longitudinais, poderá constituir uma vantagem para o estudo do *stress* relacionado com o trabalho e, dessa forma, contribuir também para a sua gestão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEIGA, A. A., AKINOSHO, R. O., ONYEWUCHE, J. – Evaluation of immune response in infants with different nutritional status: vaccinated against tuberculosis, measles and poliomyelitis. **Journal of Tropical Pediatrics**. 40 : 6 (1994). 345 – 350.
- ADER, R., COHEN, N., FELTEN, D. – Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. **The Lancet**. 345 : 8942 (1995). 99 – 103.
- ADER, R., FELTEN, D., COHEN, N. – Interactions between the brain and the immune system. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. 30 (1990). 561 – 602.
- AGUIAR, P. – Estrutura de um projecto de investigação epidemiológico. In AGUIAR, P. - Guia prático de estatística em investigação epidemiológica: SPSS. Lisboa: Climepsi, 2007. 31 – 92.
- ALBION, M. J., FOGRTY, G. J., MACHIN, M. A. – Benchmarking occupational stressors and strain levels for rural nurses and other health sector workers. **Journal of Nursing Management**. 13:5 (2005). 411 – 418.
- ALEXANDER, D. A., RITCHIE, E. – Stressors and difficulties in dealing with the terminal patient. **Journal of Palliative Care**. 6:3 (1990). 28 – 33.
- ALMEIDA, L. S., FREIRE, T. – Metodologia da investigação em psicologia e educação. Braga: Psiquibíbrios, 2003. 1 – 241.
- ANDRADE, H. R. – Gripe sazonal, de transmissão zoonótica e pandémica: diagnóstico serológico. Lisboa: Centro Nacional da Gripe. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2006. 1 – 99.
- ANDRADE, H. R. – Epidemias sazonais: taxa de incidência da síndrome gripal / 100000 habitantes desde 1990 – 91 a 2007 – 2008. [Powerpoint]. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Ministério da Saúde, 2008.
- ANSTEAD M. I. et al. – Variability of peripheral blood lymphocyte beta-2 adrenergic receptor density in humans. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 157 : 3 (1998). 990 – 992.
- ARAFA, M. A. et al. – Predictors of psychological well-being of nurses in Alexandria. **International Journal of Nursing Practice**. 9:5 (October 2003). 313 – 320.
- ARAGONA, M. et al. – Lymphocyte number and stress parameter modifications in untreated breast cancer patients with depressive mood and previous life stress. **Journal of Experimental Therapeutics and Oncology**. 1 : 6 (1996). 354 – 360.
- BALDWIN, P. J. – Nursing. In FIRTH-COZENS, J., PAYNE, R. L. - Stress in health professionals. London: John Wiley & Sons, 1999. 93 – 104.
- BALLONI, A. et al. – Immunity to poliomyelitis, diphtheria and tetanus in pediatric patients before and after renal or liver transplantation. **Vaccine**. 17 : 20-21 (1999). 2507 – 2511.
- BARGELLINI, A. et al. – Relation between immune variables and burnout in a sample of physicians. **Occupational & Environmental Medicine**. 57 : 7 (2000). 453 – 457.
- BARNARD, D., STREET, A., LOVE, A. W. – Relationships between stressors, work supports and burnout among cancer nurses. **Cancer Nursing**. 29:4 (2006). 338 – 345.
- BARRY, D. W. et al. – Comparative trial of influenza vaccines. I. Immunogenicity of whole virus and split product vaccines in man. **American Journal of Epidemiology**. 104 : 1(1976). 34 – 46.
- BELFER, B. – Stress and medical practitioner. **Stress Medicine**. 5:2 (1989). 109 – 113.
- BELL, T. et al. – Factors associated with being a false positive on the General Health Questionnaire. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**. 40 : 5 (2005). 402 – 407.
- BELLANTUONO, C. et al. - Psychiatric screening in general practice in Italy : a validity study of the GHQ. **Social Psychiatry**. 22 : 2 (1987). 113 – 117.
- BELLEI N. C. J. et al. – Risk factors for poor immune response to vaccination in elderly people. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 10:4 (2006) 269 – 273.
- BEN-ELIYAHU, S. et al. – Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta – adrenoceptors. **NeuroImmunoModelation**. 8 : 3 (2000). 154 – 164.
- BENDICH, A. – Antioxidant vitamins and human immune responses. **Vitamins and Hormones**. 52 (1996). 35 – 62.
- BERWICK, D. M. et al. – Assessment of psychological morbidity in primary care: explorations with the General Health Questionnaire. **Journal of Chronic Diseases**. 40 : Suppl. 1 (1987). 71S-79S.

- BEYER W. E. et al. – Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: a review of the literature. **Vaccine**. 7 : 5 (1989). 385 – 394.
- BEYER W. E. et al. – Effects of repeated annual influenza vaccination sero-response in young and elderly adults. **Vaccine**. 14 : 14 (1996). 1331 – 1339.
- BEYER, W. E. et al. – Protection against Influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. **Archives of Internal Medicine**. 159:25 (1999). 182 – 188.
- BEYER, W. E. et al. – Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response and vaccine efficacy: a meta-analysis. **Vaccine**. 20 : 9-10 (2002). 1340 – 1353.
- BEYER W. E. et al. – Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? **Virus Research**. 103 : 1-2 (2004). 125 – 132.
- BEYER, W. E., PALACHE, A. M., OSTERHAUS, A. D. – Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split virus: a review and meta-analysis of the literature. **Clinical Drug Investigation**. 15:1 (1998). 1 – 12.
- BLUMBERG, J. B., HUGHES, D. A. – Vitamins and immunocompetence. In WALTER, P., HORNIG, D., MOSER, U. - Functions of vitamins beyond recommended dietary allowances. Basel: Kareger, 2001. 200 – 205. (Bibliotheca "Nutritio et dieta" ; 55).
- BOND, D. C. – The measured intensity of work-related stressors in pediatric oncology nursing. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**. 11:2 (1994). 44 – 52.
- BOOTH, R.J. – Antibody response. In FINK, G. – Encyclopedia of stress. New York: Academic Press, 2000. 206-211.
- BOOY, R. et al. – Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus and pertussis vaccine given at 2, 3 and 4 months versus 3, 5 and 9 months of age. **The Lancet**. 339 : 8792 (1992). 507 – 510.
- BORELLA, P. et al. – Emotional stability, anxiety and natural killer activity under examination stress. **Psychoneuroendocrinology**. 24:6 (1999). 613 – 627.
- BOSCH, J. A. et al. – Stress and secretory immunity. **International Review of Neurobiology**. 52 (2002). 213 – 253.
- BOWER, J. E. et al. – Cognitive processing, discovery of meaning, CD₄ decline and AIDS related mortality among bereaved HIV-seropositive men. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**. 66 : 6 (1998). 979 – 986.
- BOWLING, A. – Goldberg's General Health Questionnaire. In BOWLING, A. - Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. Bristol: Open University Press, 1995. 76 - 78.
- BOWLING, A. – Goldberg's General Health Questionnaire. In BOWLING, A. - Measuring health: a review of quality of life measurement scales. Bristol: Open University Press, 1997. 82 – 85.
- BOVBJERG, D. H., MANNE, S. L., GROSS, P. A. – Immune response to influenza vaccine is related to psychological state following exams. **Psychosomatic Medicine**. 52 (1990). 229.
- BOYCE, W.T. et al. - Adrenocortical and behavioural predictors of immune responses to starting school. **Pediatric Research**. 38 (1995). 1009-1017.
- BRIDGES C. B. et al. – Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. **JAMA**. 284 : 13 (2000). 1655 – 1663.
- BROKSTAD, K. A. et al. – Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. **The Journal of Infectious Diseases**. 171:1 (1995). 198 – 203.
- BROSSCHOT, J. F. et al. – Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells. **Psychosomatic Medicine**. 54 : 4 (1992). 394 – 406.
- BURKE, R. J. – Restructuring stressors and perceived hospital effectiveness. **Canadian Journal of Nursing Leadership**. 14:2 (2001). 4-5.
- BURMESTER, G., PEZZUTTO, A. – Fundamental principles. In BURMESTER, G., PEZZUTTO, A. - Color atlas of immunology. New York: Thieme, 2003a. 1 – 75.
- BURMESTER, G., PEZZUTTO, A. – Respiratory diseases. In BURMESTER, G., PEZZUTTO, A. - Color atlas of immunology. New York: Thieme, 2003b. 214 - 221.
- BURNARD, P. et al. – Community mental health nurses in Wales: self reported stressors and coping strategies. **Journal of Psychiatric Mental Health Nursing**. 7:6 (2000). 523 – 528.
- BURNS, V. E. – Stress and antibody response to vaccination: implications of animal studies for human clinical research. **Expert Review of Vaccines**. 3:2 (2004). 141 – 149.

- BURNS, V. E. et al. - Perceived stress and psychological well-being are associated with antibody status after meningitis C conjugate vaccination. **Psychosomatic Medicine**. 64:6 (2002a). 963-970.
- BURNS, V. E. et al. – Stress, coping and hepatitis B antibody status. **Psychosomatic Medicine**. 64 : 2 (2002b). 287-293.
- BURNS, V. E. et al. – Psychological stress, cortisol and antibody response to influenza vaccination in a young, healthy cohort. **Brain Behaviour and Immunity**. 16 (2002c). 173.
- BURNS, V. E. et al. – Life events, perceived stress and antibody response to influenza vaccination in young healthy adults. **Journal of Psychosomatic Research**. 55 : 6 (2003a). 569 – 572.
- BURNS, V. E. et al. – Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms. **Vaccine**. 21 : 19-20 (2003 b). 2523 – 2534.
- CALDER, P. C. – n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. **Annals of Nutrition & Metabolism**. 41 : 4 (1997). 203 – 234.
- CALHOUN, G. L. – Hospitals are high-stress employers. **Hospitals**. 54 : 12 (1980). 171 – 176.
- CALLAGHAN, P., TAK-TING, S. A., WYATT, P. A. – Factors related to stress and coping among Chinese nurses. **Journal of Advanced Nursing**. 31:6 (2000). 1518 – 1527.
- CARDOSO, S. MASSANO – Insatisfação no local do trabalho e prevalência de doenças infecciosas. Coimbra: Instituto de Higiene e Medicina Social. Faculdade de Medicina de Coimbra, [1992]. 1 – 22.
- CARVER, C. S., SCHEIER, M. F. – Situational coping and coping dispositions in stressful transactions. **Journal of Personality and Social Psychology**. 66:1 (1994). 184 – 195.
- CASSEL, E. – The nature of suffering and the goals of medicine. **New England Journal of Medicine**. 306:11 (1982). 639-645.
- CASTLE, S. C. – Clinical relevance of age-related immune dysfunction. **Clinical Infectious Diseases**. 31 : 2 (2000). 578 – 585.
- CATE, T. R. et al. – Reactogenicity, immunogenicity and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines 1978. **Reviews of Infectious Diseases**. 5:4 (1983). 737 – 747.
- CHANDRA, R. K. – Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. **The Lancet**. 340 : 8828 (1992). 1124 – 1127.
- CHANDRA, R. K., PURI, S. – Nutritional support improves antibody response to influenza virus vaccine in the elderly. **British Medical Journal**. 291 : 6497 (1985). 705 – 706.
- CHANG, E. M. et al. – The relationships among workplace stressors, coping methods, demographic characteristics and health in Australian nurses. **Journal of Professional Nursing**. 22:1 (2006). 30 - 38.
- CLAUSSEN, B., BJORNDAL, A., HJORT, P. F. – Health and reemployment in a two year follow up of long term unemployed. **Journal of Epidemiology and Community Health**. 47:1 (1993). 14 – 18.
- COHEN, F. et al. – Persistent stress as a predictor of genital herpes recurrence. **Archives in Internal Medicine**. 159:20 (1999). 2430 – 2436.
- COHEN, S., HERBERT, T. B. – Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. **Annual Review of Psychology**. 47 (1996). 113 – 142.
- COHEN, S., MILLER, G. E., RABIN, B. S. – Psychological stress and antibody response to immunization: a critical review of the human literature. **Psychosomatic Medicine**. 63 : 1 (2001). 7 – 18.
- COHEN, S., TYRRELL, D., SMITH, A. – Psychological stress and susceptibility to the common cold. **New England Journal of Medicine**. 325: 9 (1991). 606 – 612.
- COOPER, C. L., LIUKKONEN, P., CARTWRIGHT, S. – Stress prevention in the workplace. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 1996.
- COOPER, C. L., ROTE, U., FARAGHER, B. – Mental health, job satisfaction and job stress among general practitioners. **British Medical Journal**. 298 : 6670 (1989). 366 – 370.
- CORNER, J. – Nurses`experiences of cancer. **European Journal of Cancer Care**. 11 : 3 (2002). 193 – 199.
- COSTANTINI, A. et al. – Relationship between hardiness and risk of burnout in a sample of 92 nurses working in Oncology and AIDS wards. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 66 : 2 (1997). 78 – 82.
- COSTANZO, E. S. et al. – Mood and cytokine response to influenza virus in older adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**. 59 (12) 2004. 1328 – 1333.
- COUCH, R. B., KASEL, J. A. – Immunity to influenza in man. **Annual Review of Microbiology**. 37 (1983). 529 – 549.

- COX, T., FERGUSON, E. – Measurement of the subjective work environment. **Work and Stress**. 8:2 (1994). 98 – 109.
- COX, T., GRIFFITHS, A., RIAL-GONZÁLEZ, E. – Research on work-related stress. Bilbao: European Agency for Safety and Health at Work. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2000. 1- 267.
- DE-JONG, J. C. et al. – Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. **Developments in Biologicals**. 115 (2003). 63 – 73.
- DE-ROUX, A. et al. – Impact of corticoids on the immune response to a MF59 adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. **Vaccine**. 24:10 (2006). 1537 – 1542.
- DESOMBERE, I., WILLEMS, A., LEROUX-ROULS, G. – Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. **Tissue Antigens**. 51 : 6 (1998). 593 – 604.
- DEVEREUX, J. et al. – Interactions between physical and psychosocial risk factors at work increase the risk of back disorders: an epidemiological approach. **Occupational and Environmental Medicine**. 56:5 (1999). 343 – 353.
- DEWE, P. J. – Identifying the causes of nurses` stress: a survey of New Zealand nurses. **Work and Stress**. 1 : 1 (1987). 15 – 24.
- DEWE, P. J. – Investigating the frequency of nursing stressors: a comparison across wards. **Social Science & Medicine**. 26:3 (1988). 375 – 380.
- DHABHAR, F. S. – Stress-induced augmentation of immune function: the role of stress hormones, leukocyte trafficking and cytokines. **Brain, Behaviour and Immunity**. 16 (2002). 785 – 798.
- DOBASHI, H. et al. – Growth hormone restores glucocorticoid-induced T cell suppression. **The FASEB Journal**. 15 : 10 (2001). 1861 – 1863.
- EBRECHT, M. et al. – Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. **Psychoneuroendocrinology**. 29:6 (2004). 798 – 809.
- EDWARDS, D. et al. – Stressors, moderators and stress outcomes: findings from the All-Wales Community Mental Health Nurse Study. **Journal of Psychiatric Mental Health Nursing**. 7:6 (2000). 529 – 537.
- EDWARDS, K. M. – Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. **Brain, Behaviour and Immunity** 20 (2006). 159 – 168.
- ELENKOV et al. - The sympathetic nerve: an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. **Pharmacological Reviews**. 52 : 4 (2000). 595 – 638.
- ENDRESEN, I. M. et al. – Brief uncontrollable stress and psychological parameters influence human plasma concentrations of Ig M and complement component C3. **Behavioral Medicine**. 17 : 4 (1992). 167 – 172.
- ESCOT, C. et al. – Stress levels in nursing staff working in oncology. **Stress and Health**. 17 : 5 (2001). 273 – 279.
- ESTERLING, B. A. et al. – Chronic stress, social support and persistent alterations in the natural killer cell response to cytokines in older adults. **Health Psychology**. 13: 4 (1994). 291 – 298.
- EVANS, O., STEPTOE, A. – The contribution of gender-role orientation, work factors and home stressors to psychological well-being and sickness absence in male-and female-dominated occupational groups. **Social Science & Medicine**. 54:4 (2002).
- EWEN, B. S. – Protective and damaging effects of stress mediators. **New England Journal of Medicine**. 338 : 3 (1998). 171 – 179.
- EWEN, B. S. et al. – The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. **Brain Research Reviews**. 23 (1997). 79 – 133.
- FIELDEN, S. L., PECKAR, C. J. – Work stress and hospital doctors: a comparative study. **Stress Medicine**. 15:3 (1999). 137 – 141.
- FINKLEA, J. F. et al. – Cigarette smoking and hemagglutination inhibition response to Influenza after natural disease and immunization. **American Review of Respiratory Diseases**. 104 : 3 (1971). 368 -276.
- FIRTH, H., BRITTON, P. G. – Burnout, absence and turnover amongst British nurse staff. **Journal of Occupational Psychology**. 62 : 1 (1989). 73 – 93.
- FLEISHER, T. A., GRACY, D. G. – Diagnostic immunology. In LAWLOR, G. J., FISCHER, T. J., ADELMAN, D. C. - Manual of Allergy and Immunology. Boston: Little, Brown and Company, 1995. 446 – 459.
- FOLKMAN, S., LAZARUS, R. – Stress processes and depressive symptomatology. **Journal of Abnormal Psychology**. 95 : 2 (1986). 107 – 113.
- FOMIN, I. et al. – Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF α blockers. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 65 : 2 (2006). 191 – 194.
- FRANCE. INRS, 2005 – Le stress au travail. [Em linha]. Paris : Institut National de Recherche et de Sécurité, 2006. [Consult. 09-05-2006]. Disponível em [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Dossier%20Stress/\\$File/Visu.html](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Dossier%20Stress/$File/Visu.html).

- FRASQUILHO, M. A. – De que se fala quando se fala de stress. **Segurança**. Ano XXXVII: 153 (2003). 25 – 28.
- FRASQUILHO, M. A. – Medicina, uma jornada de 24 horas? Stress e burnout em médicos: prevenção e tratamento. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 23:2 (2005). 89 – 98.
- FREUDENBERGER, H. J. – Staff burn-out. **Journal of Social Issues**. 30:1 (1974). 159 – 165.
- FURUKAWA, T., GOLDBERG, D. P. – Cultural invariance of likelihood ratios for the General Health Questionnaire. **The Lancet**. 353: 9152 (1999). 561.
- GAO, F. et al. – Does the 12-item General Health Questionnaire contain multiple factors and do we need them? **Health and Quality of Life Outcomes**. 2 (2004).63.
- GARCIA, S. M. J. et al. – Job stressors and satisfaction in the nursing staff of a critical unit. **Enfermagem Intensiva**. 16:1 (2005). 3 – 14.
- GARDNER, E. M. et al. – Immune response to influenza vaccine in healthy elderly: lack of association with plasma beta-carotene, retinol, alpha-tocopherol, zinc. **Mechanisms of Ageing and Development**. 117 : 1-3 (2000). 29 – 45.
- GARDNER, E. M. et al. – Characterization of antibody responses to annual vaccination over four years in a healthy elderly population. **Vaccine**. 19:32 (2001). 4610 – 4617.
- GARG, B.A.A. et al. – Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. **Archives of Dermatology**. 137 : 1 (2001). 53 – 59.
- GATTI, M. F. et al. – Comparação entre os níveis de ansiedade e stress apresentados e percebidos pela equipe de enfermagem. [Em linha]. **Enfermeria Global**. 5 (2004). [Consult. 7/6/2006] Disponível em <http://revistas.um.es/enfermeria/issue/view/60/showToc>.
- GEHANO, J.; LEDOSSEUR, P. – Radiations problems in the health care professions. In HASSELHORN, H.-M. et al. - Occupational health for health care workers: a practical guide. Amsterdam: Elsevier Science, 1999. 143-151.
- GENTRY, W. D., PARKES, K. R. – Psychologic stress in intensive care unit and non-intensive care unit nursing: a review of the past decade. **Heart and Lung**. 11 : 1 (1982). 43 – 47.
- GLASER, R. et al. – Stress, loneliness and changes in herpes virus latency. **Journal of Behavioral Medicine**. 8:3 (1985). 249 – 260.
- GLASER, R. et al. – Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. **Behavioral Neurosciences**. 100 : 5 (1986). 675 – 678.
- GLASER, R. et al. – Stress-related activation of Epstein Barr virus. **Brain, Behavior and Immunity**. 5 : 2 (1991). 219 – 232.
- GLASER, R. et al. – Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. **Psychosomatic Medicine**. 54 : 1 (1992). 22-29.
- GLASER, R. et al. – The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 840 (1998). 649-655.
- GLASER, R. et al. – Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. **Archives of General Psychiatry**. 56 : 5 (1999). 450 – 456.
- GLASER, R. et al. – Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. **Psychosomatic Medicine**. 62 (2000). 804 – 807.
- GLASER, R. et al. – Evidence for a shift in the Th1 to Th2 cytokine response associated with chronic stress and aging. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**. 56 (2001). M477 – M482.
- GLASER, R. et al. – Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after virus vaccination in older adults. **Archives of General Psychiatry**. 60 : 10 (2003). 1009 - 1014.
- GLASER, R., KIECOLT-GLASER, J. – Stress damages immune system and health. **Discovery Medicine**. 5:26 (2005). 165 – 169.
- GOLDBERG, D. P., GATER, R., SARTORIUS, N. – The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. **Psychological Medicine**. 27 : 1 (1997). 191 – 197.
- GOLDBERG, D. P., WILLIAMS, P. – A user`s guide to the General Health Questionnaire. Windsor: NFER – Nelson, 1988.
- GOMES, A. R., CRUZ, J. – A experiência de stress e burnout em psicólogos portugueses: um estudo sobre as diferenças de género. **Psicologia: teoria, investigação e prática**. 9 : 2 (2004). 193 – 212.
- GOODCHILD, M. E., DUNCAN-JONES, P. – Chronicity and the General Health Questionnaire. **The British Journal of Psychiatry**. 146 (1985). 55 – 61.
- GOODWIN, K., VIBOUD, C., SIMONSEN, L. – Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. **Vaccine**. 24 : 8 (2006). 1159 – 1169.

- GRAETZ, B. – Multidimensional properties of the General Health Questionnaire. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**. 26 : 3 (1991). 132 – 138.
- GRAHAM, I. W., ANDREWS, T., CLARCK, L. – Mutual suffering: a nurse's story of caring for the living as they are dying. **International Journal of Nursing Practice**. 11 : 6 (2005). 277 – 285.
- GRAVENSTEIN, S. et al. – Risks for influenza and respiratory illness in vaccinated elderly. **Aging: Immunology and Infectious Diseases**. 2 (1990). 185 – 191.
- GRAVENSTEIN, S. et al. – Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an outbreak. **Journal of the American Geriatrics Society**. 42 : 3 (1994). 245 – 251.
- GRAY-TOFT, P. A., ANDERSON, J. G. – Stress among hospital nurses staff: its causes and effects. **Social Sciences & Medicine - Part A**. 15: 5 (1981). 639 - 647.
- GRAY-TOFT, P. A., ANDERSON, J. G. – Organizational stress in the hospital: development of a model for diagnosis and prediction. **Health Services Research**. 19 : 6 (1985). 753 – 774.
- GROSS, P. A. et al. – Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population: a prospective study. **Archives of Internal Medicine**. 148 : 3 (1988). 562 – 565.
- GROSS, P. A. et al. – Time to peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**. 3 : 3 (1996). 361 - 362.
- GROSS, P. A., GOULD, A. L., BROWN, A. E. – Effect of cancer chemotherapy on the immune response to virus vaccine: review of published studies. **Reviews of Infectious Diseases**. 7 : 5 (1985). 613- 618.
- GRUNFELD, E. et al. – Cancer care workers in Ontario: prevalence of burnout, job stress and job satisfaction. **Canadian Medical Association Journal**. 163:2 (2000). 166 – 169.
- GUCHT, V. D., FISCHLER, B., DEMANET, C., 1999 – Immune dysfunction associated with chronic professional stress in nurses. **Psychiatry Research**. 85 : 1 (1999). 105 – 111.
- GUPPY, A., GUTTERIDGE, T. – Job satisfaction and occupational stress in UK general hospital nursing staff. **Work and Stress**. 5 : 4 (1991). 315 – 323.
- HAWKLEY, L. C., CACIOPPO, J. T. – Stress and the aging immune system. **Brain, Behavior and Immunity**. 18 : 2 (2004). 114 – 119.
- HAYNEY, M. S. et al. – Polymorphisms of the TAP2 gene may influence antibody response to live measles vaccine virus. **Vaccine**. 15 : 1 (1997). 3 – 6.
- HEIM, E. – Stressors in health occupations: do females have a greater health risk? **Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychoanalyse**. 38:3 (1992). 207 - 226.
- HEIM, E. – Job stressors and coping in health professions. **Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie**. 43 : 9-10 (1993). 307-314.
- HEINISCH, D. A., JEX, S. M. – Measurement of negative affectivity: a comparison of self-reports and observer ratings. **Work and Stress**. 12:2 (1998). 145 – 160.
- HERBERT, J. – Psychological and physiological aspects of stress. In FIRTH-COZENS, J., PAYNE, R. - Stress in health professionals. Chichester: John Wiley & Sons, 1999. 43 – 62.
- HERBERT, T. B., COHEN, S. – Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. **Psychosomatic Medicine**. 55 (1993a). 364- 379.
- HERBERT, T. B.; COHEN, S. – Depression and immunity: a meta-analytic review. **Psychological Bulletin**. 113 : 3 (1993b). 474 – 486.
- HESPANHOL, A. – *Burnout e stress* ocupacional. **Revista Portuguesa de Psicossomática**. 7 : 1-2 (2005). 153 – 162.
- HEUER, L. et al. – Neonatal intensive care nurse stressors: an American study. **British Journal of Nursing**. 5:18 (1996). 1126 – 1130.
- HIBBERT, M. – Stressors experienced by nurses while caring for organ donors and their families. **Heart Lung**. 24:5 (1995). 399 – 407.
- HIROTA Y. et al. – Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. **Vaccine**. 15 : 9 (1997). 962 – 967.
- HOLMES, T., H., RAHE, R. H. – The social readjustment rating scale. **Journal of Psychosomatic Research**. 11 : 2 (1967). 213 – 218.

HUANG, K. L., RUBEN, F. L., RINALDO, C. R. – Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. **JAMA**. 257 : 15 (1987). 2047 – 2050.

HUNT, M. – Virology: chapter thirteen : Influenza virus (Orthomyxovirus). In MURRAY, et al. – Microbiology and immunology. [Em linha]. 3rd ed. School of Medicine. University of South Carolina, 2006. [Consult. 18-10-07]. Disponível em <http://pathmicro.med.sc.edu/mhunt/flu.htm>.

IACOVIDES, A. et al. – Burnout in nursing staff: is there a relationship between depression and burnout? **International Journal of Psychiatry in Medicine**. 29 : 4 (1999). 421 – 433.

IACOVIDES, A. et al. – The relationship between job stress, burnout and clinical depression. **Journal of Affective Disorders**. 75 : 3 (2003). 209 – 221.

IFEKWUNIGWE, A. E. et al. – Immune responses to measles and smallpox vaccinations in malnourished children. **American Journal of Clinical Nutrition**. 33 : 3 (1980). 621 – 624.

INSTITUTO PORTUGUÊS DA QUALIDADE – NP 405-1 : 1994 : informação e documentação: referências bibliográficas: documentos impressos. Lisboa : Instituto Português da Qualidade, 1995.

INSTITUTO PORTUGUÊS DA QUALIDADE – NP 405-4 : 2001 : informação e documentação: referências bibliográficas: documentos electrónicos. Lisboa : Instituto Português da Qualidade, 2001.

IRWIN, M. et al. – Impaired natural killer cell activity during bereavement. **Brain, Behaviour and Immunity**. 1 : 1 (1987). 98 – 104.

JABAAIJ, L., et al. – Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low dose r DNA hepatitis B vaccine. **Journal of Psychosomatic Research**. 37 : 4 (1993). 361-369.

JABAAIJ, L., et al. – Modulation of immune response to r DNA hepatitis B vaccination by psychological stress. **Journal of Psychosomatic Research**. 41 : 2 (1996). 129-37.

JACKSON, C. – The General Health Questionnaire. **Occupational Medicine**. 57 : 1 (2007). 79.

JACKSON, S. E., SCHWAB, R. L., SCHULER, R. S. – Toward an understanding of the burnout phenomenon. **The Journal of Applied Psychology**. 71 : 4 (1986). 630 – 640.

JACOBS, R. et al. – Systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients differ from healthy controls in their cytokine pattern after stress exposure. **Rheumatology**. 40 : 8 (2001). 868- 875.

JEMMOTT, J. B. et al. - Academic stress, power motivation and decrease in secretion rate of salivary secretory immunoglobulin A. **The Lancet**. 1: 8339 (1983). 1400 – 1402.

JENKINS, F. J., BAUM, A. – Stress and reactivation of latent Herpes Simplex vírus: a fusion of behaviour medicine and molecular biology. **Annals of Behavioral Medicine**. 17 : 2 (1995). 116 – 123.

JENKINS, R., ELLIOT, P. – Stressors, burnout and social support: nurses in acute mental health settings. **Journal of Advanced Nursing**. 48:6 (2004). 622 – 631.

JESUS, S. N. – Bem-estar docente: perspectivas para superar o mal-estar dos professores. In PINTO, A. M., SILVA, A. L. - Stress e bem-estar. Lisboa: Climepsi, 2005. 167 – 184.

JOHNSON, M. N. – Anxiety/stress and the effects on disclosure between nurses and patients. **Advances in Nursing Science**. 1 : 4 (1979).1 - 20.

JOHNSON, J. V. – Dialectic between conceptual and causal enquiry in psychosocial work-environment research. **Journal of Occupational Health Psychology**. 1:1 (1996). 6 a 8.

JOINER, T. A., BARTRAM, T. – How empowerment and social support affect Australian nurses` work stressors. **Australian Health Review**. 28:1 (2004). 56 – 64.

KADOWAKI, N. et al. – Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. **The Journal of Experimental Medicine**. 194 : 6 (2001). 863 – 869.

KAGAN, J., SCHULKIN, J. – On the concepts of fear. **Harvard Review of Psychiatry**. 3 : 4 (1995). 231 – 234.

KANG, D. H. et al. – Immune responses to final exams in healthy and asthmatic adolescents. **Nursing Research**. 46 : 1 (1997). 12 – 19.

KELLER, S. E. et al. – Stress, immunity and health. In GLASER, R. et al. - Handbook of human stress and immunity. San Diego: Academic Press, 1994. 217 – 244.

KELLER, S. E. et al. – Stress, depression, immunity and health. In GOODKIN, M. D., VISSER, A. P. - Psychoneuroimmunology. Washington: American Psychiatric Press, 2000. 1 – 26.

KELLEY, D. S., BENDICH, A. – Essential nutrients and immunologic functions. **American Journal of Clinical Nutrition**. 63 : 6 (1996). 994 S – 996 S.

KENDAL, A. P. et al. – Antigenic similarity of influenza A (H1N1) viruses from epidemics in 1977-1978 to «Scandinavian» strains isolated in epidemics of 1950-1951. **Virology**. 89 : 2 (1978). 632 – 636.

KIECOLT-GLASER, J. K., GLASER, R. – Methodological issues in behavioural immunology research with humans. **Brain, Behaviour and Immunity**. 2 : 1 (1988). 67 – 78.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer`s disease victims. **Psychosomatic Medicine**. 49 : 5 (1987a). 523 – 535.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Marital quality, marital disruption and immune function. **Psychosomatic Medicine**. 49 : 1 (1987b). 13 – 34.

KIECOLT- GLASER, J. K. et al. – Slowing of wound healing by psychological stress. **The Lancet**. 346 : 8984 (1995). 1194 – 1196.

KIECOLT- GLASER, J. K. et al. – Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 93 : 7 (1996). 3043-3047.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Marital stress: immunologic, neuroendocrine and autonomic correlates. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 840 (1998). 656 – 663.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. **Psychosomatic Medicine**. 64 : 1 (2002). 15 – 28.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Acute psychological stressors and short-term immune changes: what, why for whom and to what extent? **Psychosomatic Medicine**. 54 : 6 (1992). 680 – 685.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. – Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL₆. [Em linha]. [Consult. 05/12/2003] Disponível em <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1531903100>.

KIECOLT – GLASER, J. K., GLASER, R. – Methodological issues in behavioural immunology research with humans. **Brain, Behaviour and Immunity**. 2 : 1 (1988). 67 - 78.

KILIÇ, C. et al. – General Health Questionnaire (GHQ-12 and GHQ-28): psychometric properties and factor structure of the scales in a Turkish primary care sample. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**. 32: 6 (1997). 327 – 331.

KLIMES, I. – The impact of HIV infection on health care staff and other carers. **International Review of Psychiatry**. 3 (1991). 429 – 438.

KOHUT, M. L. et al. – Exercise and psychosocial factors modulate immunity to vaccine in elderly individuals. **Medical Sciences**. 57A : 9 (2002). M557 – M562.

KOTWAL, G. J. – Microorganisms and their interaction with the immune system. **Journal of Leukocyte Biology**. 62 : 4 (1997). 415 – 429.

KRISTENSEN, T. S. – Job stress and cardiovascular disease: a theoretic critical review. **Journal of Occupational Psychology**. 1:3 (1996). 246 – 260.

KROON, F. P. et al. – Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. **Vaccine**. 18 : 26 (2000). 3040 – 3049.

KUNZEL, W. et al. – Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. **Vaccine**. 14 : 12 (1996). 1108 – 1110.

LAMBERT, V. A. et al. – Cross-cultural comparison of workplace stressors, ways of coping and demographic characteristics as predictors of physical and mental health among hospital nurses in Japan, Thailand, South Korea and the USA (Hawaii). **International Journal of Nursing Studies**. 41:6 (2004). 671 – 684.

LAMBERT, V. A., LAMBERT, C. E., ITO, M. – Workplace stressors, ways of coping and demographic characteristics as predictors of physical and mental health of Japanese hospital nurses. **International Journal of Nursing Studies**. 41:1 (2004). 85 – 97.

LANDSBERGIS, P. A. – Occupational stress among health care workers: a test of the job demands-control model. **Journal of Organizational Behaviour**. 9 : 3 (1988). 217 – 239.

LARSON, M. R., TREANOR, J. J., ADER, R. – Psychosocial influences on responses to reduced and full-dose trivalent inactivated vaccine. **Psychosomatic Medicine**. 64 (2002). 113.

LATTANZI, M. et al. – Estimating psychiatric morbidity in the community: standardization of the Italian versions of GHQ and CIS. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**. 23 : 4 (1988). 267 – 272.

LAUTERT, L. et al. – O stress na actividade gerencial do enfermeiro. [Em linha]. **Revista Panamericana de Salud Pública**. 6:6 (1999). [Consult. 7/6/2006]. Disponível em http://scielosp.org/scielo.php?script=sci_artext&pid=S1020-49891999001100007.

- LAZARUS, R. S. – Why we should think of stress as a subset of emotion. In GOLDBERGER, L., BREZNITZ, S. - Handbook of stress : theoretical and clinical aspects. New York: Free Press, 1993. 21 - 39.
- LEE, D. et al. – Immune responsiveness and risk of illness in U.S. Air Force Academy cadets during basic cadet training. **Aviation, Space and Environmental Medicine**. 63 : 6 (1992). 517 – 523.
- LEE, R. T., ASHFORTH, B. E. – A meta-analytic examination of the correlates of the three dimensions of job burnout. **The Journal of Applied Psychology**. 81 : 2 (1996). 123 – 133.
- LEITE, E. S., UVA, A. S. – Oncologia e stress ocupacional: factores profissionais implicados. In Congresso Nacional “Saúde e Comportamento”, 1, Braga, Junho de 2005 - Proceedings. Braga: Universidade do Minho, 2006.
- LEITE, E. S., UVA, A. S. – Stress relacionado com o trabalho. **Saúde e Trabalho**. 6 (2007). 25 – 42.
- LEITER, M. P., DURUP, J. – The discriminant validity of burnout and depression: a confirmatory factor analytic study. **Anxiety, Stress and Coping**. 7 : 4 (1994). 357 – 373.
- LEITER, M. P., DURUP, J. – Work, home and in-between: a longitudinal study of spillover. **Journal of Applied Behavioral Science**. 32 : 1 (1996). 29 – 47.
- LEPPANEN, A., OLKINUORA, M. – Psychological stress experienced by health care personnel. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**. 13 : 1 (1987). 1 – 8.
- LETONTURIER, P. – Guia prático de imunologia geral. Lisboa: Climepsi, 2004. 1 – 223.
- LIDIA, B. B., SKWARCZYNSKI, T., MACHAKA, M. – Antibody response to vaccination in healthy adults. **Viral Immunology**. 17:4 (2004). 609 – 615.
- LINDSTROM, K. – Work organization and well-being of Finnish health care personnel. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**. 18:2 (1992). 90-93.
- LINN, B., LINN, M., JENSEN, J. - Anxiety and immune responsiveness. **Psychological Reports**. 49 : 3 (1981). 969 – 970.
- LINZER, M. et al. – Physician stress: results from the physician work life study. **Stress and Health**. 18 : 1 (2002). 37 – 42.
- LÓPEZ-CASTILLO, J. et al. – Emotional distress and occupational burnout in health care professionals serving HIV-infected patients: a comparison with oncology and internal medicine services. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 68 : 6 (1999). 348 – 356.
- LOUREIRO, E. – Estudo da relação entre stress e os estilos de vida nos estudantes de Medicina. Braga: Universidade do Minho: Instituto de Educação e Psicologia, 2006. 1 – 372. Tese de Mestrado em Psicologia, Área de Especialização de Psicologia da Saúde.
- LOVEREN, H. V. et al. – Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence of endogenous and environmental factors. **Environmental Health Perspectives**. 109:8 (2001). 757 – 764.
- LUNDBERG, U. – Workplace stress. In FINK, G. – Encyclopedia of stress. New York: Academic Press, 2000. 684 – 692.
- LUNDBERG, U., HELLSTROM, B. – Workload and morning salivary cortisol in women. **Work & Stress**. 16:4 (2002). 356 – 363.
- MAKOWSKA, Z. et al. – The validity of General Health Questionnaires, GHQ 12 and 28 in mental health studies of working people. **International Journal of Occupational Medicine, Environment and Health**. 15:4 (2002). 499 – 508.
- MALACRIDA, R. et al. – Computer-aided self-observation psychological stressors in an ICU. **International Journal of Clinical Monitoring and Computing**. 8:3 (1991). 201 – 205.
- MALLET, K. L. et al. – Relationships among burnout, death anxiety and social support in hospice and critical care nurses. **Psychological Reports**. 68 : 2 (1991). 1347 – 1359.
- MARCOS, A. et al. – Interactions between nutrition and immunity in anorexia nervosa: a 1 year of follow-up study. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 66 : 2 (1997). 485 S – 490 S.
- MARSHALL, G. D. et al. – Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. **Brain, Behavior and Immunity**. 12 : 4 (1998). 297 – 307.
- MARSLAND, A. L. et al. – Associations between stress, trait negative effect, acute immune reactivity and antibody response to hepatitis B injection in healthy young adults. **Health Psychology**. 20 : 1 (2001). 4 – 11.
- MASLACH, C. – Burned-out. **Human Behaviour**. 5 (1976). 16 – 22.
- MASLACH, C., JACKSON, S. E. – Maslach Burnout Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1981.
- MASLACH, C., JACKSON, S. E. – Maslach Burnout Inventory: Human Services Survey (MBI-HSS). In MASLACH, C., JACKSON, S. E., LEITER, M. P. - MBI Manual. 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1996.
- MASLACH, C. JACKSON, S. E., LEITER, M. P. – Maslach Burnout Inventory Manual. 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1996.

MASLACH, C. JACKSON, S. E., LEITER, M. P. – Maslach Burnout Inventory. In ZALAQUETT, C. P., WOOD, R. J. - Evaluating stress: a book of resources. London: The Scarecrow Press, 1997. 191 – 218.

MASLACH, C., JACKSON, S. E., SCHWAB, R. L. - Maslach Burnout Inventory: Educators Survey (MBI-ES). In MASLACH, C., JACKSON, S. E., LEITER, M. P. - MBI Manual. 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1996.

MASLACH, C., LEITER, M. P. – Burnout. In FINK, G. – Encyclopedia of stress. New York: Academic Press, 2000. 358 – 362.

McDADE, T. W. et al. – Epstein-Barr virus antibodies in whole blood spots: a minimally invasive method for assessing an aspect of cell-mediated immunity. **Psychosomatic Medicine**. 62 (2000). 560 – 567.

McELIHANEY, J. E. et al. – Antibody response to whole-virus and split-virus influenza vaccines in successful ageing. **Vaccine**. 11: 10 (1993). 1055 – 1060.

McEWEN, B. S. – Stress and neuroendocrine function. In WOLKOWITZ, O. M., ROTHCHILD, A. J. – Psychoneuroendocrinology, the scientific basis of clinical practice. Washington: American Psychiatric Publishing, 2003. 513 – 546.

McINTYRE, T. M. – Stress e os profissionais de saúde: os que tratam também sofrem. **Análise Psicológica**. 2-3: XII (1994). 193-200.

McINTYRE, T. M., McINTYRE, S. E., REDONDO, V., trad. - The General Health Questionnaire. [S. n.] : [s. l.], 1999. Traduzido e adaptado de GOLDBERG, D. P. - The General Health Questionnaire : G.H.Q. 12. Windsor: NFER-Nelson, 1978.

McINTYRE, T. M., McINTYRE, S. E., SILVÉRIO, J. – Respostas de stress e recursos de coping nos enfermeiros. **Análise Psicológica**. 3:XVII (1999). 513 – 527.

McINTYRE, T. M., McINTYRE, S. E., SILVÉRIO, J. – Psychophysiological and psychosocial indicators of the efficacy of a stress management program for health professionals. In COX, T. et al. European Academy of Occupational Health Psychology Conference Proceedings Series: Occupational Health Psychology: Europe 2000b. 112 – 116. (Nottingham: I-WHO Publications, 2000b).

McINTYRE, T. M., McINTYRE, S., SILVÉRIO, J. – Estudo aprofundado da satisfação profissional, stress e recursos de coping dos profissionais dos serviços de saúde na região norte – centros de saúde. Porto: Administração Regional de Saúde do Norte, 2001.

McINTYRE, S. T., McINTYRE, T. M., SILVÉRIO, J. – Work stress and job satisfaction in Portuguese health professionals. In COX, T. et al. – European Conference on Occupational Health Psychology, 2, Nottingham, 1-2 December 2000 - Conference proceedings. Nottingham: European Academy of Occupational Health Psychology, 2000a. 105 – 111 (WHO Publications. Conference Proceedings Series; I).

McKINNON, W. et al. – Chronic stress, leukocyte subpopulations and humoral response to latent viruses. **Health Psychology**. 8 : 4 (1989). 389 – 402.

McMAHON et al. B. J. – Immunogenicity of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native chronic alcoholics compared with nonalcoholic native and non-native controls. **The American Journal of Medicine**. 95 : 6 (1993). 589 – 594.

MELO, B., GOMES, A., CRUZ, J. – Stress ocupacional em profissionais de saúde e do ensino. **Psicologia: Teoria, Investigação e Prática**. 2 (1997). 53 – 72.

MENDES, A. C. – Stress e imunidade: contribuição para o estudo dos factores pessoais nas alterações imunitárias relacionadas com o stress. Coimbra: Formasau, 2002. 1-191.

MIDDLETON, E., KANDASWAMI, C. – Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. **Biochemical Pharmacology**. 43 : 6 (1992). 1167 – 1179.

MIGASENA, S. et al. – Adverse impact of infections on antibody responses to measles vaccination. **Vaccine**. 16 : 6 (1998). 647 – 652.

MILLAN, S. et al. – Short and long restraint differentially affect humoral and cellular immune functions. **Life Sciences**. 59 : 17 (1996). 1431 – 1442.

MILLER, G. E. et al. – Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. **The American Journal of Cardiology**. 90 : 12 (2002). 1279 – 1283.

MILLER, G. E. et al. – Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress and how does it get inside the body ? **Psychosomatic Medicine**. 66 : 2 (2004). 215 – 223.

MILLER, G. E., COHEN, S., HERBERT, T. B. – Pathways linking major depression and immunity in ambulatory female patients. **Psychosomatic Medicine**. 61 : 6 (1999). 850 – 860.

MILLER, G. E., COHEN, S., RITCHEY, A. K. – Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. **Health Psychology**. 21:6 (2002). 531 – 541.

MILLER, R. A. – The aging immune system: primer and prospectus. **Science**. 273 : 5271 (1996). 70 -74.

- MIYAZAKI, T. et al. – Relationship between perceived social support and immune function. **Stress and Health**. 19 : 1 (2003). 3 – 7.
- MOHAN, S. et al – Caring for patients with cancer in non-specialist wards: the nurse experience. **European Journal of Cancer Care**. 14 : 3 (2005). 256 – 263.
- MORAG et al. – Psychological variables as predictors of rubella virus antibody titers and fatigue: a prospective, double-blind study. **Journal of Psychiatric Research**. 33 : 5 (1999). 389 - 395.
- MOSMANN, T. R., SAD, S. – The expanding universe of T-cell subsets: TH1, TH2 and more. **Immunology Today**. 17 : 3 (1996). 138 – 146.
- MOYNIHAN, J. A., et al. – Psychosocial factors and the response to influenza vaccination in older adults. **Psychosomatic Medicine**. 66 : 6 (2004). 950 – 953.
- MURASKO D. M. et al. – Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from disease after immunization of healthy elderly. **Experimental Gerontology**. 37: 2-3 (2002). 427 – 439.
- NAKAMURA, H. et al. – Natural killer (NK) cell activity and NK cell subsets in workers with a tendency of burnout. **Journal of Psychosomatic Research**. 46 : 6 (1999). 569 – 578.
- NAKANO, Y. et al., 1998 – Immune function and lifestyle of taxi drivers in Japan. **Industrial Health**. 36:1 (1998). 32 – 39.
- NAKATA, A. et al. – Decrease of suppressor-inducer (CD₄+CD₄₅RA) T lymphocytes and increase of serum immunoglobulin G due to perceived job stress in Japanese nuclear electric power plant workers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**. 42:2 (2000). 143 – 150.
- NALIBOFF, B. D. et al. – Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. **Psychosomatic Medicine**. 53 : 2 (1991). 121 – 132.
- NICHOLS, K., SPRINGFORD, V., SCARLE, J. – An investigation of distress and discontent in various types of nursing. **Journal of Advanced Nursing**. 6 : 4 (1981). 311.
- NIEDHAMMER, I. et al. – Psychosocial factors at work and subsequent depressive symptoms in the Gazel cohort. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**. 24:3 (1998). 197 – 205.
- O'LEARY, A. – Stress, emotion and human immune function. **Psychological Bulletin**. 108 : 3 (1990). 363 – 382.
- OLEOSON, D. R., JOHNSON, D. R. – Regulation of human natural cytotoxicity by enkephalins and selective opiate agonists. **Brain, Behavior and Immunity**. 2 : 3 (1988). 171 – 186.
- OLKINUORA, M. et al. – Stress symptoms, burnout and suicidal thoughts of Finnish physicians. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**. 18:2 (1992). 110 – 112.
- OZDEMIR, H., REZAKI, M. – General Health Questionnaire -12 for the detection of depression. **Turkish Journal of Psychiatry**. 18:1 (2007). 1-8.
- PADGETT, D. A., GLASER, R. – How stress influences the immune response. **Trends in Immunology**. 24:8 (2003). 444 – 448.
- PADGETT, D. A., MARUCHA, P. T., SHERIDAN, J. F. – Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice. **Brain, Behavior and Immunity**. 12 (1998). 966 – 968.
- PAIS-RIBEIRO, J. L., ANTUNES, S. – Contribuição para o estudo de adaptação do questionário de saúde geral de 28 itens. **Revista Portuguesa de Psicossomática**. 5:1 (2003).
- PALACHE, A. M. – Subunit vaccine: ten years experience. **European Journal of Clinical Research**. 3 (1992). 117 – 1138.
- PAPANICOLAOU, D. A. et al. - The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human diseases. **Annals of Internal Medicine**. 128 : 2 (1998). 127 – 137.
- PARHAM, P. – O sistema imune. Porto Alegre: Arimed, 2001. 1 – 372.
- PARIANTE, C. M. et al. – Anxious symptoms influence delayed-type hypersensitivity skin test in subjects devoid of any psychiatric morbidity. **International Journal of Neurosciences**. 79:3-4 (1994). 275 – 283.
- PAOLI, P. – Second European survey on the environment 1995. [Em linha]. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 1997. [Consult. 7/8/2008]. Disponível em http://www.za.uni-koeln.de/data/en/eurobarometer/ec_reports/eb442report.pdf.
- PAYNE, N. – Occupational stressors and coping as determinants of burnout in female hospice nurses. **Journal of Advanced Nursing**. 33:3 (2001). 396 – 405.
- PAYNE, R. – Stress at work: a conceptual framework. In FIRTH-COZENS, J., P PAYNE, R. - Stress in health professionals. London: Wiley, 1999. 3 – 16.

- PEREIRA, M. S. – Global surveillance of Influenza. **British Medical Bulletin**. 35:1 (1979). 9 – 14.
- PESTANA, M. H., GAGEIRO, J. N. – Análise de dados para ciências sociais: a complementaridade do SPSS. Lisboa: Edições Sílabo, 2005. 1 – 690.
- PETERS, N. L., MEIKLEJOHN, G., JAHNIGEN, D. W. – Antibody response of an elderly population to a supplemental dose of B vaccine. **Journal of the American Geriatrics Society**. 36 : 7 (1988). 593 – 599.
- PETRIE, K. J. et al. – Disclosure of trauma and immune response to a hepatitis B vaccination program. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**. 63 : 5 (1995). 787-792.
- PETRY, L. J., WEEMS, L. B., LIVINGSTONE J. N. - Relationship of stress, distress and the immunologic response to a recombinant hepatitis B vaccine. **The Journal of Family Practice**. 32 : 5 (1991). 481-486.
- PHILIPS, A. C. et al. – The association between life events, social support and antibody status following thymus-dependent and thymus-independent vaccinations in healthy young adults. **Brain, Behavior and Immunity**. 19 : 4 (2005 a). 325 – 333.
- PHILIPS, A. C. et al. – Neuroticism, cortisol reactivity and antibody response to vaccination. **Psychophysiology**. 42:2 (2005b) 232-238.
- PHILIPS, A. C. et al. – Bereavement and marriage are associated with antibody response to influenza vaccination in the elderly. **Brain, Behavior and Immunity**. 20 : 3 (2006). 279 – 289.
- PINTO, A. M. – Burnout profissional em professores portugueses: representações sociais, incidência e preditores. Lisboa: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação. Universidade de Lisboa, 2000. Dissertação de doutoramento em Psicologia. Especialidade em Psicologia da Educação.
- PINTO, A. M. – MBI : profissionais de saúde. [S. n.] : [s. l.], [200-]. Traduzido de MASLACH, C., JACKSON, S. E. – Maslach Burnout Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1981.
- PINTO, A. M., LIMA, M. L., SILVA, A. L. – Stress profissional em professores portugueses: incidência, preditores e reacção de burnout. **Psychologica**. 33 (2003). 181 – 194.
- PINTO, A. M., LIMA, M. L., SILVA, A. L. – Fuentes de estrés, burnout e estratégias de coping en profesores portugueses. **Revista de Psicología del trabajo y las Organizaciones**. 21:1-2 (2005). 125 – 143.
- POLAND, G. A. et al. – Measles antibody seroprevalence rates among immunized Inuit, Innu and Caucasian subjects. **Vaccine**. 17 : 11-12 (1995). 1525 – 1531.
- POLAND, G. A. et al. – The association between HLA class I alleles and measles vaccine-induced antibody response : evidence of a significant association. **Vaccine**. 16 : 19 (1998). 1869 – 1871.
- POLITI, P. L., PICINELLI, M., WILKINSON, G. – Reliability, validity and factor structure of the 12 item General Health Questionnaire among young in Italy. **Acta Psychiatrica Scandinavica**. 90 : 6 (1994). 432 – 437.
- PORTUGAL. DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE – Vacinação contra a gripe sazonal em 2007/2008. Lisboa: DGS, 2007. (Circular Informativa; 35/DSCS/DPCD de 26/09/2007).
- PORTUGAL. DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE – Regime de trabalho de horário acrescido: critérios. Lisboa: DGS, 2006. (Circular Normativa; 1 de 12/01/2006. 1-12).
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DR. RICARDO JORGE – Síndrome gripal: Vigilância epidemiológica semanal integrada, clínica e laboratorial 2008/2009: Médicos-Sentinela e Serviços de Urgência: Portugal. [Em linha]. Lisboa: Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus. Centro Nacional da Gripe, 2008. [Consult.05.01.2008]. Disponível em <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Documents/Gripe2.pdf>.
- PRESSMAN, S. D. et al. – Stress and antibody response to influenza immunization in college freshman. **Brain, Behavior and Immunity**. 16 (2002). 208.
- PRESSMAN, S. D. et al. – Loneliness, social network size and immune response to influenza vaccination in college freshmen. **Health Psychology**. 24 : 3 (2005). 297-306.
- PRUETT, S. B. – Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. **International Immunopharmacology**. 1 : 3 (2001). 507 – 520.
- PRUETT, S. B. – Stress and the immune system. **Pathophysiology**. 9 : 3 (2003). 133 – 153.
- PYHALA, R. et al. – HI antibody kinetics in adult volunteers immunized repeatedly with inactivated trivalent influenza vaccine in 1990-1992. **Vaccine**. 12 : 10 (1994). 947 – 952.
- RASTOGI, S. et al. – Time to peak serum antibody response to influenza vaccine. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**. 1:2 (1995). 120 – 121.
- RINK, L., CAKMAN, I., KIRCHNER, H. – Altered cytokine production in the elderly. **Mechanisms of Ageing and Development**. 102 : 2-3 (1998). 199 – 209.

- ROIT, I., BROSTOFF, J., MALE, D. – Immunology. 4th edition. London: Mosby, 1996.
- ROOME, A. J. et al. – Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. **JAMA**. 270 : 24 (1993). 2931 – 2934.
- ROSENKRANZ, M. A. et al. – Affective style and *in vivo* immune response: neurobehavioral mechanisms. [Em linha]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 100 : 19 (2003) 11148-11152 [Consult. 18/11/2003]. Disponível em <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/100/19/11148>.
- ROSS, R. R., ALTMAIER, E. M. – Intervention in occupational stress. London: Thousand Oaks: Sage Publications, 1994. 12.
- SAAB, P. G., KLINE, K. A. – Mental stress testing. In FINK, G. – Encyclopedia of stress. New York: Academic Press, 2000. 742 – 747.
- SAPOLSKY, R. et al. – Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. **Science**. 238 : 4826 (1987). 522 – 524.
- SAURWEIN-TEISSL, M. et al. – Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8+CD28- T cell clonal expansions and an imbalance in the production of TH1 and TH2 cytokines. **The Journal of Immunology**. 168 : 11 (2002). 5893 – 5899.
- SCHAUFELI, W. B. – Burnout. In FIRTH-COZENS, J., PAYNE, R. L. - Stress in health professionals. Chichester: John Wiley & Son, 1999. 17 – 32.
- SCHAUFELI, W. B., et al. – Maslach Burnout Inventory: General Survey (MBI – GS). In MASLACH, C., JACKSON, S. E., LEITER, M. P. - MBI Manual. 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1996.
- SCHECK, C. L., KINICKI, A.J., DAVY, J.A. – Testing the mediating processes between work stressors and subjective well-being. **Journal of Vocational Behavior**. 50 : 1 (1997). 96 – 123.
- SCHIFFRIN, E. J. et al. – Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. **American Journal of Clinical Nutrition**. 66 : 2 (1997). 515 S – 520 S.
- SCHMITZ, N., NEUMANN, W., OPPERMAN, R. – Stress, burnout and locus of control in German nurses. **International Journal of Nursing Studies**. 37 : 2 (2000). 95 – 99.
- SCHULER, P. B., LEBLANC, P. A., MARZILLI, T. S. – Effect of physical activity on the production of specific antibody in response to the 1998-99 virus vaccine in older adults. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**. 43:3 (2003). 404 – 408.
- SCHULZ, R., BEACH, S. R. – Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study. **JAMA**. 282 : 23 (1999). 2215 – 2219.
- SCOTT, S., CUTTS, F. T., NYANDU, B. – Mild illness at or after measles vaccination does not reduce seroresponse in young children. **Vaccine**. 17 : 7-8 (1999). 837 – 843.
- SCRIMSHAW, N. S., SANGIOVANNI, J. P. – Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. **American Journal of Clinical Nutrition**. 66 : 2 (1997). 464 S – 477 S.
- SEGERSTROM, S.C., MILLER, G.E. – Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. **Psychological Bulletin**. 130 : 4 (2004). 601 – 630.
- SELYE, H. – The stress of life. New York: Mc Graw-Hill, 1956.
- SERRA, A. VAZ – O que é o stress. In SERRA, A.V. - O stress na vida de todos os dias. Coimbra: Gráfica de Coimbra, 1999. 5 – 28.
- SERRA, A. VAZ – Construção de uma escala para avaliar a vulnerabilidade ao stress: a 23 QVS. **Psiquiatria Clínica**. 20:4 (2000). 279 – 308.
- SERRA, A. VAZ – As múltiplas facetas do stress. In PINTO, A. M., SILVA, A. L. - Stress e bem-estar. Lisboa: CLIMEPSI, 2005. 17 – 42.
- SHEEHAN D. V. et al. – Psychosocial predictors of accident/error rates in nursing students: a prospective study. **International Journal of Psychiatry in Medicine**. 11 : 2 (1981). 125.
- SHULER, P. B. et al. – The effect of physical activity and fitness on specific antibody production in college students. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**. 39 : 3 (1999). 233 – 239.
- SILBERMAN, D. M., WALD, M. R., GENARO, A. M. – Acute and chronic stress exert opposing effects on antibody responses associated with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity. **Journal of Neuroimmunology**. 144 : 1 (2003). 53 – 60.
- SLONE, M., STEPHANY, T. – Stressors of hospice home care nurses caring for AIDS patients: a pilot study. **The American Journal of Hospice & Palliative Care**. 12:1 (1995). 32 – 36.

- SMEDLEY, J. et al. – Risk factors for incident neck and shoulder pain in hospital nurses. **Occupational and Environmental Medicine**. 60:11 (2003). 864 – 869.
- SMITH, A. J. et al. – The effect of distress on the development of a primary immune response. **Psychosomatic Medicine**. 64 (2002). 166.
- SMITH, A. J. et al. – Influences of distress and alcohol consumption on the development of a delayed-type hypersensitivity skin test response. **Psychosomatic Medicine**. 66 : 4 (2004a). 614 – 619.
- SMITH, A. J. et al. – The relationship between distress and the development of a primary immune response to a novel antigen. **Brain, Behavior and Immunity**. 18:1 (2004b). 65 – 75.
- SNYDER, B. K., ROGHMANN, K. J., SIGAL, L. H. – Effect of stress and other biopsychosocial factors on primary antibody response. **Journal of Adolescent Health Care**. 11 : 6 (1990). 472 – 479.
- SPECTOR, P. E. – Individual differences in the job stress process of health care professionals. In FIRTH-COZENS, J.; PAYNE, R. - Stress in health professionals: psychological and organizational causes and interventions. Chichester: Wiley, 1999. 33 – 42.
- STANSFELD, S. A. et al. – Work characteristics predict psychiatric disorder: prospective results from the Whitehall study. **Occupational & Environmental Medicine**. 56 : 5 (1999). 302 – 307.
- STETLER, C., CHEN, E., MILLER, G.E. – Written disclosure of experiences with racial discrimination and antibody response to an influenza vaccine. **International Journal of Behavioral Medicine**. 13 : 1 (2006). 60 – 68.
- STONE, A. A. et al. – Evidence that secretory Ig A antibody is associated with daily mood. **Journal of Personality and Social Psychology**. 52 : 5 (1987). 988 – 993.
- STONE, A. A. et al. – Daily events are associated with a secretory immune response to an oral antigen in men. **Health Psychology**. 13 : 5 (1994). 440 – 446.
- STONE, A. A., BOVBJERG, D. H. – Stress and humoral immunity: a review of the human studies. **Advances in Neuroimmunology**. 4 : 1 (1994). 49 – 56.
- TARNOW-MORDI, W. et al. – Hospital mortality in relation to staff workload: a 4 year study in an adult intensive care unit. **The Lancet**. 356 : 9225 (2000). 185 – 189.
- THOMSEN, S. et al – Feelings of professional fulfilment and exhaustion in mental health personnel: the importance of organizational and individual factors. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 68 : 3 (1999). 157 – 164.
- TIMMINS, F., NICHOLL, H. – Stressors associated with qualified nurses undertaking part-time degree programmes: some implications for nurse managers to consider. **Journal of Nursing Management**. 13:6 (2005). 477 – 482.
- TODO-BOM, A., PINTO, A. M. – Exercício físico : resposta imunoinflamatória. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**. XV: 2 (2007). 123 – 132.
- TORRES, K. C. L. et al. – Norepinephrine, dopamine and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC. **Journal of Neuroimmunology**. 166 : 1-2 (2005). 144 – 157.
- UHR, J. W., BAUMANN, J. B. – Antibody formation : supression of antibody formation by passively administered antibody. I. : **The Journal of Experimental Medicine**. 113 (1961). 935–957.
- UK. HSE – Occupational stress statistics information sheet. [Em linha]. London: Health and Safety Executive, 2003. [Consult. 18/11/2003]. Disponível em www.UK.HSE.gov.uk/statistics/index.htm.
- UK. HSE. – Work-related stress: together we can manage it. [Em linha]. London: Health and Safety Executive, 2006. [Consult. 18/11/2006]. Disponível em <http://www.UK.HSE.gov.uk/stress/>.
- URSIN, H. et al. – Psychological stress-factors and concentrations of immunoglobulins and complement components in humans. **Scandinavian Journal of Psychology**. 25 : 4 (1984). 340 – 347.
- USA. CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) – Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). **MMWR**. 46: RR-18. (1997) 1- 42.
- USA. CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) – Vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**. 55: RR-2 (2006). 1 – 16.
- USA. CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) – Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**. 56: RR-6 (2007). 1 – 54.
- USA. NIOSH – Stress...at work. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 1999. (DHHS Publication; 99-101. Publications Dissemination, EID).

USA.NIOSH. – Stress...at work. [Em linha]. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 2006. [Consult. 2006-11-22]. Disponível em <http://www.cdc.gov/USA.NIOSH/stresswk.html>.

UVA, A. S., GRAÇA, L. – Saúde e segurança do trabalho: glossário. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho, 2004. (Cadernos / Avulso; 4). 112.

VAN DER DOES-VAN DEN BERG, A. et al. – Immunity to diphtheria, pertussis tetanus and poliomyelitis in children with acute lymphocytic leucemia after cessation of chemotherapy. **Pediatrics**. 67 (1981). 222 – 229.

VASSEND, O., HALVORSEN, R. – Personality, examination stress and serum concentrations of immunoglobulins. **Scandinavian Journal of Psychology**. 28 : 3(1987). 233 – 241.

VEDHARA, K. et al. – Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. **The Lancet**. 353 : 9153 (1999). 627- 631.

VEDHARA, K. et al. – Chronic stress in nonelderly caregivers: psychological, endocrine and immune implications. **Journal of Psychosomatic Research**. 53:6 (2002). 1153 – 1161.

VEDHARA, K. et al. – Enhancement of antibody responses to vaccination in the elderly following a cognitive-behavioural stress management intervention. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 72:5 (2003). 245 – 252.

VEDHARA, K., NOTT, K. – The assessment of the emotional and immunological consequences of examination stress. **Journal of Behavioral Medicine**. 19:5 (1996). 467 – 478.

VERHAGHE, R. et al. – Job stress among middle-aged health care workers and its relation to sickness absence. **Stress and Health**. 19 : 5 (2003). 265 – 274.

VIEWEG, B. W., HEDLUND, J. L. – The GHQ: a comprehensive review. **Journal of Operational Psychiatry**. 14 (1983). 74 – 81.

VIRELLA, G. et al. – Immunosuppressive effects of fish oil in normal human volunteers: correlation with the *in vitro* effects of eicosapentanoic acid on human lymphocytes. **Clinical Immunology and Immunopathology**. 61 : 2 – Part 1 (1991). 161 – 176.

VITALIANO, P. P., ZHANG, J., SCANLAN, J. M. – Is caregiving hazardous to one's physical health? A meta-analysis. **Psychological Bulletin**. 129:6 (2003). 946 – 972.

WADEE, A. A. et al. – Personality factors, stress and immunity. **Stress and Health**. 17 : 1 (2001). 25 – 40.

WALCOTT-McQUIGG, J. A., ERVIN, N. E. – Stressors in the workplace: community health nurses. **Public Health Nursing**. 9:1 (1992). 65 – 71.

WALL, T. D. et al. - Minor psychiatric disorder in NHS trust staff: occupational and gender differences. **The British Journal of Psychiatry**. 171 (1997). 519 – 523.

WERNEKE, U. et al. – The stability of the factor structure of the General Health Questionnaire. **Psychological Medicine**. 30 : 4 (2000). 823 – 829.

WHITNALL, M. H. – Regulation of the hypothalamic corticotrophin-releasing hormone neurosecretory system. **Progress in Neurobiology**. 40 : 5 (1993). 573 – 629.

WHITTINGTON, R., WYKES, T. – Staff strain and social support in a psychiatric hospital following assault by a patient. **Journal of Advanced Nursing**. 17 : 4 (1992). 480 – 486.

WHO – Identification of isolates by hemagglutination inhibition. In WHO – WHO animal manual: diagnosis and surveillance. Geneva: Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO Global Programme, 2002. (WHO CDS/CSR/NCS/2002.5). 28 – 36.

WILDE, J. A., McMILLAN, J., SERWINT, J. – Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. **JAMA**. 281 : 10 (1999). 908 – 913.

WOLFGANG, A. P. – Job stress in the health professions: a study of physicians, nurses and pharmacists. **Behavioral Medicine**. 14:1 (1988). 43 – 47.

WRIGHT, P. F., WEBSTER, R. G. – Orthomyxoviruses. In KNIPE D. M. et al. - Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2001. 1534 – 1579.

WRONA, D. – Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. **Journal of Neuroimmunology**. 172 : 1-2 (2006). 38 – 58.

WYKES, J., WHITTINGTON, R. – Coping strategies used by staff following assault by a patient: an exploratory study. **Work and Stress**. 5:1 (1991). 37 – 48.

XIANYU, Y., LAMBERT, V. A. – Investigation of the relationships among workplace stressors, ways of coping and the mental health of Chinese head nurses. **Nursing Health Science**. 8:3 (2006). 147 – 155.

YANG, Y. et al. – Self perceived work related stress and the relation with salivary Ig A and lysozyme among emergency department nurses. **Occupational and Environmental Medicine**. 59 : 12 (2002). 836 – 841.

ZIMRING, J. C. et al. – Regulation of CD8+ cytolytic T lymphocyte differentiation by a cholinergic pathway. **Journal of Neuroimmunology**. 164 : 1-2 (2005). 66 – 75.

ZORILLA, E. P et al. – The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. **Brain, Behavior and Immunity**. 15 : 3 (2001). 199 – 226.

ANEXOS

Anexo 1 – Consentimento informado

O Serviço de Saúde Ocupacional e a Escola Nacional de Saúde Pública pretendem realizar um estudo que possa contribuir para o conhecimento na área da relação entre *stress* e imunidade, particularmente em presença de exposição prolongada a *stressores* de natureza profissional.

Serão investigadores: Ema Sacadura Leite e António de Sousa Uva.

Este estudo tem por objectivo avaliar, em enfermeiros, a associação entre a resposta à vacina da gripe e a prestação de cuidados de saúde sob *stress* de duração prolongada.

Neste sentido, solicitamos a sua participação neste projecto, concedendo-nos o seu consentimento para que seja efectuada uma entrevista e aplicados questionários e seja colhido sangue na data da administração da vacina da gripe, 1 mês e 6 meses depois, para determinação dos anticorpos específicos do vírus da gripe. Os únicos eventuais riscos relacionam-se com a administração da vacina da gripe.

Assim, dou o **meu consentimento informado** de livre vontade para participar neste projecto de investigação, sabendo que a assinatura deste documento não afecta os meus direitos legais e poderei desistir do projecto a qualquer momento.

Consentimento escrito

Nome: _____ TM: _____

Serviço: _____ Tel: _____

Data: __ / __ / __

CÓDIGO: _____

Anexo 2 – Questionário inicial

Tem alguma doença auto-imune diagnosticada? Qual? _____

Tem alguma doença crónica conhecida? Qual? _____

Fez alguma vez o teste VIH? _____ Quando? _____ Qual o resultado? _____

Tem ou teve alguma doença oncológica ? _____

Tem diagnosticada alguma doença mental? _____ Qual? _____

Está a efectuar ou efectuou tratamentos de radioterapia ou de quimioterapia? _____

Está a efectuar tratamentos com corticóides orais ou injectáveis ou outra terapêutica imunossupressora? _____ Qual? _____

Tem actualmente alguma infecção? _____ Sente-se febril? _____

Foi operado nos últimos 3 meses? _____ Se sim, a quê ? _____

Está grávida ou a amamentar? _____

Tem alergia às proteínas do ovo ou a outros componentes da vacina da gripe?

Teve reacções adversas anteriores devido à vacina da gripe? _____

Locais _____ Sistémicas _____

Teve alguma vez Síndrome de Guillan-Barré? _____

Nº código: _____

Anexo 3 – Guião da entrevista

I PARTE – Dados demográficos e profissionais

Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Serviço: _____ / _____

Tarefas que realiza predominantemente:

Prestação cuidados: _____ Gestão: _____

Prática de enfermagem naquele Serviço:

Nº de meses _____ Nº de anos _____

Prática de enfermagem no total:

Nº de meses _____ Nº de anos _____

Horário de trabalho neste hospital: _____ h/semana

Faz acumulação de horas noutro local: _____ h/ semana

Faz turnos nocturnos: Sim _____ Não _____

Administração de citostáticos: _____ Dias/ mês

Preparação de citostáticos: _____

Sofre de algum problema de saúde: _____ Qual(is): _____

É acompanhada em alguma consulta? _____ Qual? _____

Já fez a vacina da gripe anteriormente? _____ Em que ano (s): _____

Nº código: _____

II PARTE: *Stress* percebido e fontes de *stress*

Considera a sua actividade profissional causadora de *stress*?

1-Discorda totalmente ____ 2-Discorda ____ 3- Nem concorda nem
discorda ____ 4-Concorda ____ 5-Concorda totalmente ____

Por ordem decrecente, indique as quatro principais fontes de *stress* no seu local de trabalho, indicando numa escala de 1 a 5 a intensidade de cada fonte nos últimos meses (se na resposta anterior respondeu 4 ou 5)

1- Muito pouco *stress* 2- Pouco *stress* 3- *Stress* moderado 4 – Muito *stress* 5-
Muitíssimo *stress*

Fontes de <i>stress</i>	1	2	3	4	5
1 ^a					
2 ^a					
3 ^a					
4 ^a					

Actualmente, e de um modo global, sente-se sob *stress*?

1-Discorda totalmente 2-Discorda ____ 3-Nem concorda nem discorda ____
4-Concorda ____ 5- Concorda totalmente ____

Desde há quanto tempo se sente sob *stress*?

Há menos de 1 semana ____ Há algumas semanas (menos que um mês) ____

Há várias semanas (mais do que um mês) ____

Nos últimos meses tem tido algum destes sintomas:

Dores de cabeça ____ Sintomas gastrointestinais ____ Palpitações ____ Falta de
ar ____ Fadiga ____ Alterações do sono ____ Alterações do apetite ____
Outro sintoma ____

Nº de código: ____

Relativamente aos seus hábitos, nos últimos meses tem:

Fumado mais_____ Bebido mais bebidas alcoólicas_____

Bebido mais cafés _____ Recorrido a ansiolíticos_____ Consumido drogas _____

Se sim, porquê? _____

Actualmente está a viver alguma experiência pessoal (extraprofissional) particularmente stressante?

Sim _____Não _____

O que faz habitualmente quando se sente sob *stress*? _____

III PARTE: Estilos de vida

Hábitos tabágicos:

- Não fumador _____ Fumador _____
- Nº cigarros por dia: _____ Há quantos anos: _____
- Ex-Fumador: _____ Desde há quanto tempo deixou de fumar: _____

Hábitos medicamentosos:

Medicamentos que toma regularmente: _____

Toma suplementos vitamínicos (há pelo menos um mês)?

Diariamente _____ Às vezes _____ Raramente ou nunca _____

Hábitos de ingestão de bebidas alcoólicas e hábitos toxicofílicos:

Nº Bebidas alcoólicas: _____/dia ou _____/semana ou ocasional ou nunca _____

Nº Bebidas alcoólicas na última semana: _____

Quais as bebidas alcoólicas que costuma consumir? _____

Consome drogas? _____ Tipo de drogas _____

Tem consumido iogurtes (há pelo menos um mês)?

Diariamente _____ Às vezes _____ Raramente ou nunca _____

Tem consumido suplementos com óleo de peixe (há pelo menos um mês)?

Diariamente _____ Às vezes _____ Raramente ou nunca _____

Actividade física regular

_____/ semana _____ minutos/ sessão

Qual(is) os desporto(s): _____

Hábitos de sono

Quantas horas costuma dormir, em média, por noite: _____

Peso actual: _____ Altura: _____ IMC: _____

Anexo 4 – GHQ₁₂

The General Health Questionnaire – GHQ₁₂

Desenvolvido por Goldberg, 1978

Traduzido e adaptado por McIntyre, McIntyre e Redondo, 1999

Gostávamos de saber como se tem sentido e como tem sido a sua saúde de uma maneira geral, nas últimas semanas. Por favor, responda a todas as questões, pondo uma cruz no número à direita da resposta que mais se aplica a si. Lembre-se que queremos informações sobre como se sente **no presente** ou como se tem sentido **recentemente**, não sobre como se sentiu no passado.

É importante que tente responder a **todas** as questões.

Obrigado pela sua colaboração.

Ultimamente:

1. Tem conseguido concentrar-se no que faz?

Melhor que habitualmente	Como habitualmente	Menos do que habitualmente	Muito menos do que habitualmente
--------------------------	--------------------	----------------------------	----------------------------------

2. Tem perdido muitas horas de sono devido a preocupações?

Não, de maneira nenhuma	Não mais do que habitualmente	Um pouco mais do que habitualmente	Muito mais do que habitualmente
-------------------------	-------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

3. Tem sentido que tem um papel importante nas coisas em que se envolve?

Mais do que habitualmente	Como habitualmente	Menos do que habitualmente	Muito menos do que habitualmente
---------------------------	--------------------	----------------------------	----------------------------------

4. Tem-se sentido capaz de tomar decisões?

Mais do que habitualmente	Como habitualmente	Menos do que habitualmente	Muito menos do que habitualmente
---------------------------	--------------------	----------------------------	----------------------------------

5. Tem-se sentido constantemente sob pressão?

Não, de maneira nenhuma	Não mais do que habitualmente	Um pouco mais do que habitualmente	Muito mais do que habitualmente
-------------------------	-------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

6. Tem sentido que não consegue ultrapassar as suas dificuldades?

Não, de maneira nenhuma	Não mais do que habitualmente	Um pouco mais do que habitualmente	Muito mais do que habitualmente
-------------------------	-------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

7. Tem sentido prazer nas suas actividades diárias?

Mais do que habitualmente	Como habitualmente	Menos do que habitualmente	Muito menos do que habitualmente
---------------------------	--------------------	----------------------------	----------------------------------

8. Tem sido capaz de enfrentar os seus problemas?

Mais do que habitualmente	Como habitualmente	Menos do que habitualmente	Muito menos do que habitualmente
---------------------------	--------------------	----------------------------	----------------------------------

9. Tem-se sentido triste ou deprimido?

Não, de maneira nenhuma	Não mais do que habitualmente	Um pouco mais do que habitualmente	Muito mais do que habitualmente
-------------------------	-------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

10. Tem perdido confiança em si próprio?

Não, de maneira nenhuma	Não mais do que habitualmente	Um pouco mais do que habitualmente	Muito mais do que habitualmente
-------------------------	-------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

11. Tem pensado em si próprio como uma pessoa sem valor?

Não, de maneira nenhuma	Não mais do que habitualmente	Um pouco mais do que habitualmente	Muito mais do que habitualmente
-------------------------	-------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

12. Tem-se sentido razoavelmente feliz, tendo em consideração todas as coisas que tem vivido recentemente?

Mais do que habitualmente	Como habitualmente	Menos do que habitualmente	Muito menos do que habitualmente
---------------------------	--------------------	----------------------------	----------------------------------

Nº código: _____

Anexo 5 – MBI-HSS

MBI – Profissionais de saúde (Tradução de Alexandra Marques Pinto)

Instruções

Na página seguinte encontram-se 22 afirmações sobre sentimentos relacionados com a sua actividade profissional.

Se nunca teve esse sentimento, escreva **0** (zero) no espaço que precede a frase. Se já tem tido esse sentimento, escreva o número (**de 1 a 6**) que melhor descreve com que frequência se sente dessa forma.

Exemplo:

COM QUE FREQUÊNCIA:	0	1	2	3	4	5	6
	Nunca	Algumas vezes, ou menos, por ano	Uma vez, ou menos, por mês	Algumas vezes por mês	Uma vez por semana	Algumas vezes por semana	Todos os dias

COM QUE FREQUÊNCIA:

0 – 6 Afirmação:

_____ Sinto-me deprimida(o) no trabalho.

Se nunca se sente deprimida(o) no trabalho, deve escrever o número “0” (zero) por baixo do título **COM QUE FREQUÊNCIA**. Se *raramente* se sente deprimida(o) no trabalho (algumas vezes, ou menos, por ano), escreva o número “1”. Se os seus sentimentos de depressão são frequentes (algumas vezes por semana, mas não diariamente) escreva um “5”.

**COM QUE
FREQUÊNCIA:**

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Algumas vezes, ou menos, por ano	Uma vez, ou menos, por mês	Algumas vezes por mês	Uma vez por semana	Algumas vezes por semana	Todos os dias

1. _____ Sinto-me emocionalmente esgotada(o) pelo meu trabalho.
2. _____ Sinto-me desgastada(o) no fim do dia de trabalho.
3. _____ Sinto-me fatigada(o) quando acordo de manhã e tenho de enfrentar mais um dia de trabalho.
4. _____ Posso compreender facilmente como os meus doentes se sentem em relação às coisas.
5. _____ Sinto que trato alguns doentes como se fossem objectos impessoais.
6. _____ Trabalhar com pessoas todo o dia é realmente uma pressão para mim.
7. _____ Lido muito eficazmente com os problemas dos meus doentes.
8. _____ Sinto-me esgotada(o) pelo meu trabalho.
9. _____ Sinto que estou a influenciar positivamente a vida de outras pessoas através do meu trabalho.
10. _____ Tornei-me mais insensível para com as pessoas desde que comecei a exercer esta profissão.
11. _____ Receio que este trabalho me esteja a endurecer emocionalmente.
12. _____ Sinto-me com muita energia.
13. _____ Sinto-me frustrada(o) pelo meu trabalho.
14. _____ Sinto que estou a trabalhar demasiado na minha profissão.

**COM QUE
FREQUÊNCIA:**

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Algumas vezes, ou menos, por ano	Uma vez, ou menos, por mês	Algumas vezes por mês	Uma vez por semana	Algumas vezes por semana	Todos os dias

15. _____ Não me importo realmente com o que acontece a alguns doentes.
16. _____ Trabalhar directamente com pessoas sujeita-me a demasiado stress.
17. _____ Sou capaz de criar facilmente uma atmosfera descontraída com os meus doentes.
18. _____ Sinto-me cheia(o) de alegria depois de trabalhar de perto com os meus doentes.
19. _____ Realizei muitas coisas que valem a pena nesta profissão.
20. _____ Sinto-me como se estivesse no limite da minha resistência.
21. _____ No meu trabalho, lido muito calmamente com os problemas emocionais.
22. _____ Sinto que os doentes me culpam por alguns dos seus problemas.

Nº de Código: _____

Anexo 6 – Questionário em T₁ e em T₆

Desde que fez a vacina da gripe:

Surgiu algum problema de saúde? _____ Se sim, qual? _____

_____ Data: _____

Passou a fazer alguma medicação? _____ Se sim, qual? _____

Foi operado? _____ Se sim, a quê? _____

Mudou de local de trabalho? _____ Se sim, para qual?

Teve reacções adversas devido à vacina da gripe? _____

Locais _____ Sistémicas _____

Teve gripe? _____ Se sim, descreva os sintomas:

Nº código: _____

Anexo 7 - Definição das variáveis

Variáveis independentes de exposição:

a) Presença de *stress*

O *stress* foi classificado como presente ou ausente, tendo em consideração a estratégia da triangulação. A sua avaliação foi feita de três formas distintas, de acordo com o tipo de factores indutores de *stress* identificados (de natureza profissional ou não profissional) e com o método utilizado para a identificação da existência de mal-estar psicológico.

- Considerou-se a presença de *stress* pela estratégia da triangulação utilizando o questionário GHQ₁₂ para avaliar o mal-estar psicológico sempre que estivessem reunidas as seguintes condições:
- 4. Presença de pelo menos uma circunstância indutora de *stress*, de natureza profissional, identificada pelo próprio na entrevista, quando este considerou que a sua actividade profissional era causadora de *stress* (quatro ou cinco numa escala de *Likert*) **ou** quando identificou estar a viver alguma experiência pessoal, não profissional, particularmente indutora de *stress*;
- 5. Cotação igual ou superior a três no questionário GHQ₁₂;
- 6. Presença de pelo menos uma alteração do comportamento (nomeadamente aumento do consumo de tabaco, bebidas alcoólicas, cafés, medicação ansiolítica ou de ocorrência de alteração dos hábitos alimentares) ou um sintoma de natureza psicossomática (cefaleias, sintomas gastrointestinais, palpitações, falta de ar, fadiga, alterações do sono, alterações do apetite ou outros), sem patologia médica que o justificasse, identificados pela entrevista.

- Considerou-se a presença de *stress* pela estratégia da triangulação utilizando a entrevista para identificar mal-estar psicológico, sempre que estivessem reunidas a 1ª e a 3ª condições anteriormente enumeradas, além da identificação da presença de mal-estar psicológico quando o participante referiu sentir-se sob *stress* (cotação quatro ou cinco numa escala de *Likert*), há mais de um mês, pela entrevista.
- De modo semelhante, considerou-se a presença de *stress* pela estratégia da triangulação utilizando a escala de exaustão emocional do questionário MBI-HSS para avaliar o mal-estar psicológico sempre que estivessem reunidas as seguintes condições:
 4. Presença de pelo menos uma circunstância indutora de *stress*, de natureza profissional, identificada pelo próprio na entrevista, quando este considerou que a sua actividade profissional era causadora de *stress* (quatro ou cinco numa escala de *Likert*);
 5. Cotação igual ou superior a vinte e cinco na escala de exaustão emocional do questionário MBI-HSS;
 6. Presença de pelo menos uma alteração do comportamento (nomeadamente aumento do consumo de tabaco, bebidas alcoólicas, cafés, medicação ansiolítica ou de ocorrência de alteração dos hábitos alimentares) ou um sintoma de natureza psicossomática (cefaleias, sintomas gastrointestinais, palpitações, falta de ar, fadiga, alterações do sono, alterações do apetite, ou outros) sem patologia médica que o justificasse, identificados pela entrevista.

Considerou-se ainda a presença de *stress* através da combinação dos três métodos referidos, de modo a satisfazer a seguinte condição:

- Com *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista e com *stress* pelo método da triangulação usando o GHQ₁₂

Ou

- Com *stress* pelo método da triangulação usando a entrevista e com *stress* pelo método da triangulação usando a escala de exaustão emocional do MBI – HSS.

b) Variáveis independentes eventualmente relacionadas com o *stress* relacionado com o trabalho, a estudar:

- **Sector de actividade** – Caracterizado pelo sector onde o participante exerce a sua actividade profissional e definido como sector de enfermaria, de cuidados intensivos (UCI), de urgência ou de blocos operatórios. Esta variável foi posteriormente recodificada em “Actividade em serviços de internamento”(enfermarias e UCIs) e “Actividade em serviços sem internamento” (serviços de urgência e blocos operatórios)

- **Experiência profissional** – Tempo decorrido desde o início de actividade de enfermagem, expresso em meses. Esta variável foi posteriormente recodificada em dois grupos, conforme se situasse até à mediana ou acima da mediana da distribuição da amostra em estudo.

- **Horas de trabalho semanal** – Expresso em número de horas de trabalho de enfermagem por semana (no hospital em causa e também noutros locais). Esta variável foi depois recodificada em dois grupos, conforme se situasse até à mediana ou acima da mediana da distribuição da amostra em estudo.

- **Tipo de actividade predominante** – Definida como prestação directa de cuidados e como actividade de gestão.

- **Trabalho por turnos** - Considerou-se que o participante trabalhava por turnos quando efectuava turnos rotativos das 8h às 15h, das 15 h às 23h e das 23h às 8h, independentemente da sequência desses mesmos turnos, há pelo menos um mês.

- **Taxa de letalidade dos doentes** – Definida como a razão entre o número de doentes falecidos e o número de doentes admitidos na enfermaria ou na UCI onde o participante trabalhava em T₀, entre 1 de Janeiro a 30 de Setembro de 2007. Esta variável foi posteriormente recodificada em dois grupos de acordo com uma taxa de

letalidade até à mediana e acima da mediana da distribuição da taxa de letalidade dos serviços de internamento do mesmo tipo (conjunto das enfermarias ou conjunto das UCI). Foi ainda recodificada em outros dois grupos de acordo com uma taxa de letalidade até ao P_{75} e acima do P_{75} , da distribuição da taxa de letalidade dos serviços de internamento do mesmo tipo.

- **Número de doentes falecidos** - Definida como o número de doentes falecidos entre 1 de Janeiro a 30 de Setembro de 2007, na enfermaria ou UCI onde o participante trabalhava em T_0 . Esta variável foi posteriormente recodificada no número de doentes falecidos até à mediana e acima da mediana da distribuição dos serviços de internamento do mesmo tipo (conjunto das enfermarias ou conjunto das UCI). Foi ainda recodificada em outros dois grupos, de acordo com um número de doentes falecidos até ao P_{75} e acima do P_{75} da distribuição do número de doentes falecidos dos serviços de internamento do mesmo tipo.

- **Falta de enfermeiros** – Definida como a média mensal das diferenças entre o número de enfermeiros existentes no serviço onde o participante trabalhava em T_0 e o número de enfermeiros previsto para o mesmo (Circular Normativa nº1 do Ministério da Saúde, de 12/01/2006), entre 1 de Janeiro e 30 de Setembro de 2007. Esta variável foi posteriormente recodificada no número de enfermeiros em falta até à mediana e acima da mediana da distribuição dos serviços de internamento do mesmo tipo (conjunto das enfermarias ou conjunto das UCI). Foi ainda recodificada em outros dois grupos, de acordo com o número de falta de enfermeiros até ao P_{75} e acima do P_{75} da distribuição da falta de enfermeiros dos serviços de internamento do mesmo tipo.

- **Taxa de ocupação** – Definida como a taxa de ocupação das camas existentes no serviço onde o participante trabalhava em T_0 , entre 1 de Janeiro a 30 de Setembro de 2007. Esta variável foi posteriormente recodificada em dois grupos, até a mediana ou acima da mediana da distribuição da taxa de ocupação dos serviços de internamento do mesmo tipo (conjunto das enfermarias ou conjunto das UCI). Foi ainda recodificada em outros dois grupos de acordo com a taxa de ocupação até ao P_{75} e acima do P_{75} da distribuição da taxa de ocupação dos serviços de internamento do mesmo tipo.

- **Idade avançada dos doentes** – Definida como a percentagem de doentes internados com idades iguais ou superiores a sessenta e cinco anos no serviço onde o participante trabalhava em T₀, entre 1 de Janeiro a 30 de Setembro de 2007. Esta variável foi posteriormente recodificada em dois grupos, até a mediana ou acima da mediana da distribuição da percentagem de doentes internados com idades iguais ou superiores a sessenta e cinco anos, dos serviços de internamento do mesmo tipo (conjunto das enfermarias ou conjunto das UCI). Foi ainda recodificada em outros dois grupos de acordo com a percentagem de doentes internados com idades iguais ou superiores a sessenta e cinco anos até ao P₇₅ e acima do P₇₅ da distribuição da percentagem de doentes internados com idades iguais ou superiores a sessenta e cinco anos dos serviços de internamento do mesmo tipo.

c) Variáveis independentes de interferência:

- **Sexo** - Classificado como sexo masculino ou sexo feminino, de acordo com o fenótipo do indivíduo.

- **Idade** - Expressa em anos de vida completados.

- **Raça** - Classificada em raça branca ou em outras raças, de acordo com o fenótipo do indivíduo.

- **Número habitual de horas de sono** – Definido como o número médio de horas de sono por dia. Esta variável foi posteriormente recodificada em dois grupos: menos de sete horas de sono diárias ou sete ou mais horas de sono diárias.

- **Hábitos tabágicos** – Considerou-se existir hábitos tabágicos sempre que o profissional fumasse pelo menos um cigarro por dia, há pelo menos um ano. Esta variável foi posteriormente recodificada em dois grupos: fumador ou não fumador.

- **Consumo de suplementos vitamínicos** – Considerou-se existir consumo de suplementos vitamínicos quando o participante referisse efectuar no mínimo, uma toma diária de suplementos vitamínicos, há pelo menos um mês.

- **Consumo de óleo de peixe** – Considerou-se existir consumo de suplementos de óleo de peixe sempre que o participante referisse uma ingestão mínima diária de uma toma, há pelo menos um mês.

- **Consumo de iogurtes** – Considerou-se existir consumo de iogurtes sempre que existia uma ingestão média diária de pelo menos um iogurte, há pelo menos um mês.

- **Actividade física regular** – Considerou-se existir actividade física regular sempre que o participante referisse efectuar sessões de exercício físico com duração mínima de trinta minutos por semana, há pelo menos um mês.

Foi ainda codificada em três grupos, de acordo com o número médio de sessões semanais:

- Sem actividade física regular
- . Actividade física ligeira: uma ou duas sessões semanais
- Actividade física significativa: três ou mais sessões semanais

- **Índice de massa corporal (IMC)** – Expresso pela razão entre o peso do indivíduo em quilograma e o quadrado da altura em metro. Esta variável foi depois recodificada de acordo com os seguintes critérios:

- Magreza excessiva: IMC até $18,4 \text{ Kg/m}^2$
- Peso óptimo: IMC entre $18,5$ e $24,9 \text{ Kg/m}^2$
- Excesso de peso: IMC entre $25,0$ e $29,9 \text{ Kg/m}^2$
- Obesidade: IMC igual ou superior a $30,0 \text{ Kg/m}^2$

- **História de vacinação da gripe** – Considerou-se existirem antecedentes de vacinação contra a gripe quando o participante referisse ter já efectuado aquela vacina em anos anteriores ao estudo.

- **História de vacinação na época 2006–2007** - Considerou-se existirem antecedentes de vacinação contra a gripe quando o participante referisse ter efectuado aquela vacina na época de 2006-2007.

- **Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₁N₁ em T₀ (para a análise em T₁ e em T₆)** - Esta variável foi expressa pelo inverso da última

diluição do soro colhido no início do estudo (antes da vacinação), que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₁N₁, inibiu completamente a hemaglutinação. Esta variável foi ainda recodificada em dois grupos, consoante o título de anticorpos fosse inferior ou então igual ou superior a quarenta.

- **Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₃N₂ em T₀ (para a análise em T₁ e em T₆)** - Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido no início do estudo (antes da vacinação), que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₃N₂, inibiu completamente a hemaglutinação. Esta variável foi ainda recodificada em dois grupos, consoante o título de anticorpos fosse inferior ou então igual ou superior a quarenta.

- **Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza B em T₀ (para a análise em T₁ e em T₆)** - Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido no início do estudo (antes da vacinação), que reagindo com uma concentração constante de antígeno B, inibiu completamente a hemaglutinação. Esta variável foi ainda recodificada em dois grupos, consoante o título de anticorpos fosse inferior ou então igual ou superior a quarenta.

- **Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₁N₁ em T₁ (para a análise em T₆)** - Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido um mês após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₁N₁, inibiu completamente a hemaglutinação.

- **Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₃N₂ em T₁ (para a análise em T₆)** - Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido um mês após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₃N₂, inibiu completamente a hemaglutinação.

- **Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza B em T₁ (para a análise em T₆)** - Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido um mês após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno B, inibiu completamente a hemaglutinação.

Variáveis dependentes (de resultados):

Para a análise em T₁

Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₁N₁ em T₁ -

Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido um mês após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₁N₁, inibiu completamente a hemaglutinação.

- Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₃N₂ em T₁

- Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido um mês após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₃N₂, inibiu completamente a hemaglutinação.

- Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza B em T₁ -

Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido um mês após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno B, inibiu completamente a hemaglutinação.

Para a análise em T₆

Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₁N₁ em T₆ -

Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido seis meses após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₁N₁, inibiu completamente a hemaglutinação.

Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₃N₂ em T₆ -

Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido seis meses após a vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno AH₃N₂, inibiu completamente a hemaglutinação.

Título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza B em T₆ -

Esta variável foi expressa pelo inverso da última diluição do soro colhido seis meses após a

vacinação, que reagindo com uma concentração constante de antígeno B, inibiu completamente a hemaglutinação.

Estas variáveis permitiram definir os **casos e os controles em T₁ e em T₆**:

Definição de caso AH₁ em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₁N₁ (ac AH₁) em T₁ pelo título de ac AH₁ em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac AH₁ em T₁ (um mês após a administração da vacina) inferior a quatro vezes o título de ac AH₁ em T₀, prévio à vacinação.

Definição de controle AH₁ em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₁N₁ (ac AH₁) em T₁ pelo título de ac AH₁ em T₀ igual ou superior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac AH₁ em T₁ (um mês após a administração da vacina) igual ou superior a quatro vezes o título de ac AH₁ em T₀, prévio à vacinação.

Definição de caso AH₃ em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₃N₂ (ac AH₃) em T₁ pelo título de anticorpos dirigidos de ac AH₃ em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac AH₃ em T₁ (um mês após a administração da vacina) inferior a quatro vezes relativamente ao título em T₀, prévio à vacinação.

Definição de controle AH₃ em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe Influenza AH₃N₂ (ac AH₃) em T₁ pelo título de anticorpos dirigidos de ac AH₃ em T₀ igual ou superior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac AH₃ em T₁ (um mês após a administração da vacina) igual ou superior a quatro vezes relativamente ao título em T₀, prévio à vacinação.

Definição de caso B em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe do Influenza B (ac BH) em T₁ pelo título de ac BH em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac BH em T₁ (um mês após a administração da vacina) inferior a quatro vezes o título em T₀, prévio à vacinação.

Definição de controlo B em T₁ – Participante que apresente um quociente do título de anticorpos dirigidos à hemaglutinina da estirpe do Influenza B (ac BH) em T₁ pelo título de ac BH em T₀ igual ou superior a quatro, ou seja, que apresente um aumento do título de ac BH em T₁ (um mês após a administração da vacina) igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, prévio à vacinação.

Definição de caso para a resposta conjunta às três estirpes em T₁ – Participante que apresente um quociente dos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₁ pelos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₀ inferior a quatro, ou seja, que apresente um aumento dos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₁ (um mês após vacinação) para os três componentes antigénicos da vacina inferior a quatro vezes os títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₀, prévios à vacinação.

Definição de controlo para a resposta conjunta às três estirpes em T₁ – Participante que apresente um quociente dos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₁ pelos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₀ igual ou superior a quatro para pelo menos uma das estirpes, ou seja, que apresente um aumento dos títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₁ (um mês após vacinação) para pelo menos um dos três componentes antigénicos da vacina igual ou superior a quatro vezes os títulos de ac AH₁, ac AH₃ e ac BH em T₀, prévios à vacinação.

Definição de caso AH₁ em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac AH₁ em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título de ac AH₁ em T₀, e que apresente um quociente do título de ac AH₁ em T₁ pelo título de ac AH₁ em T₆ superior a um, ou seja, cujo título de ac AH₁ em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido inferior ao título de ac AH₁ verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de controlo AH₁ em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac AH₁ em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título de ac AH₁ em T₀, e que apresente um quociente do título de ac AH₁ em T₁ pelo título de ac AH₁ em T₆ igual a um, ou seja, cujo título de ac AH₁ em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido igual ao título de ac AH₁ verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de caso AH₃ em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac AH₃ em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente do título de ac AH₃ em T₁ pelo título de ac AH₃ em T₆ superior a um, ou seja, cujo título de ac AH₃ em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido inferior ao título verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de controlo AH₃ em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac AH₃ em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente do título de ac AH₃ em T₁ pelo título de ac AH₃ em T₆ igual a um, ou seja, cujo título de ac AH₃ em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido igual ao título verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de caso BH em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac BH em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente do título de ac BH em T₁ e o título de ac BH em T₆ superior a um, ou seja, cujo título de ac BH em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido inferior ao título verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de controlo BH em T₆ – Participante que tenha tido um aumento do título de ac BH em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente do título de ac BH em T₁ e o título de ac BH em T₆ igual a um, ou seja, cujo título de ac BH em T₆ (seis meses após vacinação) tenha sido igual ao título verificado em T₁ (um mês após vacinação).

Definição de caso para a resposta conjunta às três estirpes em T₆ – Participante que tenha tido aumento dos títulos de ac AH₁, AH₃ ou B em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente dos títulos de ac AH₁, de ac AH₃ ou de ac BH em T₁ pelos títulos de ac AH₁, de ac AH₃ ou de ac BH em T₆ superior a um, ou seja, cujos títulos de anticorpos para pelo menos um dos três componentes da vacina em T₆ (seis meses após vacinação) tenham sido inferiores aos títulos verificados em T₁ (apenas para as estirpes com resposta imunitária em T₁).

Definição de controlo para a resposta conjunta às três estirpes em T₆ – Participante que tenha tido aumento dos títulos de ac AH₁, AH₃ ou B em T₁ igual ou superior a quatro vezes o título em T₀, e que apresente um quociente dos títulos de ac AH₁, de ac AH₃ ou de ac BH em T₁ pelos títulos de ac AH₁, de ac AH₃ ou de ac BH em T₆ igual a um, ou seja, cujos títulos de anticorpos para os três componentes da vacina em T₆ (seis meses após vacinação) tenham sido iguais aos títulos verificados em T₁ (apenas para as estirpes com resposta imunitária em T₁).

Foram excluídos da análise em T₆ os profissionais que apresentaram um título de anticorpos em T₆ superior ao título determinado em T₁.

Anexo 8 – Plano de operacionalização das variáveis

NOTAÇÃO COMPUTAC. (NAME)	VARIÁVEL (LABEL)	VALORES/CÓDIGOS (VALUES)	TIPO VARIÁVEL (MEASURE)	IMPORTÂNCIA NA INVESTIGAÇÃO
NCOD	Nº de código			
GHQ	Cotação na escala GHQ		Numérica	Independente Exposição
GHQ	GHQ 12	$1 \geq 3$ $0 < 3$	Cat. Nominal dicotómica	Independente Exposição
MBIE	Cotação na subescala de exaustão emocional		Numérica	Independente Exposição
MBID	Cotação na subescala de despersonalização		Numérica	Independente Exposição
MBIRP	Cotação na subescala de realização pessoal		Numérica	Independente Exposição
MBI	Exaustão emocional elevada no MBI	$1 \geq 25$ $0 < 25$	Cat. Nominal dicotómica	Independente exposição
STRESSORP	Exposição a stressores de natureza profissional	1 – Sim 0 – Não	Cat. Nominal dicotómica	Independente exposição
STRESSORNP	Exposição a stressores de natureza não profissional	1 – Sim 0 - Não	Cat. Nominal dicotómica	Independente exposição
STRESSPC	Stress crónico	1 – <i>Stress</i> percebido há pelo um mês 0 - Sem <i>Stress</i> ou stress há menos de um mês	Cat. Nominal dicotómica	Independente Exposição
SINT	Sintomas psicossomáticos	1 – Sim 0 - Não	Cat. Nominal dicotómica	Independente Exposição
DSINT	Descrição dos sintomas			
ALTCOMP	Alterações comportamentais	1 – Sim 0 - Não	Cat. Nominal dicotómica	Independente Exposição
DALTCOMP	Descrição das alt. comp.			

NOTAÇÃO COMPUTAC. (NAME)	VARIÁVEL (LABEL)	VALORES/CÓDIGOS (VALUES)	TIPO VARIÁVEL (MEASURE)	IMPORTÂNCIA NA INVESTIGAÇÃO
TRISTRESSPC	Triangulação entrevista	1 – STRESSPC=1 & (STRESSORP=1/STRESS NP=1) & (SINT=1/ALTCOMP=1) 0-STRESSPC=0/ (STRESSOR=0 & STRESSNP=0) / (SINT=0&ALTCOMP=0)	Cat. Nominal dicotômica	Independente Exposição
TRIANGGHQ	Triangulação GHQ	1 – GHQ=1 & (STRESSORP=1/STRESS NP=1) & (SINT=1/ALTCOMP=1) 0 - GHQ=0 / (STRESSOR=0 &STRESSNP=0) / (SINT=0&ALTCOMP=0)	Cat. Nominal dicotômica	Independente Exposição
TRIANGMBI	Triangulação MBI	1 - MBI=1 &(STRESSORP=1) & (SINT=1/ALTCOMP=1) 0 – MBI = 0 / (STRESSORP=0 / (SINT=0&ALTCOMP=0)	Cat. Nominal dicotômica	Independente exposição
STRESSCOMB	Combinação dos três métodos	1- TRISTRESSPC=1&TRIA NGGHQ=1) / (TRISTRESSPC=1&TRIA NGMBI=1) 0- Restantes casos	Cat. Nominal dicotômica	Independente exposição
SECTOR	Grande sector de actividade	1 – Enfermaria 2 – UCI 3 – BO 4 – S. Urgência	Cat. Nominal	Independente De exposição
INTERNAM	Trabalho em serviço de internamento	1 – Enfermaria ou UCI 0 – trabalho em serviços de urgência ou BO		Independente De exposição
MDTFATAL	Grupos conforme a taxa de letalidade no serviço a que pertencem acima ou até à mediana do mesmo tipo de serviço de internamento	1 – Taxa de letalidade no serviço do participante acima da mediana dos serviços de internamento do mesmo sector 0 - Taxa de letalidade no serviço do participante até à mediana dos serviços de internamento do mesmo sector	Cat. Nominal dicotômica	Independente De exposição

NOTAÇÃO COMPUTAC. (NAME)	VARIÁVEL (LABEL)	VALORES/CÓDIGOS (VALUES)	TIPO VARIÁVEL (MEASURE)	IMPORTÂNCIA NA INVESTIGAÇÃO
PCTFATAL	Grupos conforme a taxa de letalidade no serviço acima ou até P ₇₅	1 – Taxa de letalidade no serviço do participante acima do P ₇₅ dos serviços de internamento do mesmo sector 0 - Taxa de letalidade no serviço do participante até ao P ₇₅ dos serviços de internamento do mesmo sector	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
MDNFALECID	Grupos conforme o número de doentes falecidos no serviço acima ou até à mediana	1 – Número de doentes falecidos no serviço do participante acima da mediana dos serviços de internamento do mesmo sector 0 – Número de doentes falecidos no serviço do participante até à mediana dos serviços de internamento do mesmo sector	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
PCNFALECID	Grupos conforme o número de doentes falecidos no serviço acima ou até ao P ₇₅	1 – Número de doentes falecidos no serviço do participante acima do P ₇₅ dos serviços de internamento do mesmo sector 0 – Número de doentes falecidos no serviço do participante até ao P ₇₅ dos serviços de internamento do mesmo sector	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
MDFALTAENF	Grupos conforme falta de enfermeiros acima da mediana ou até à mediana dos serviços de internamento do sector do profissional	1 – Falta de enfermeiros acima da mediana 0 – falta de enfermeiros até à mediana	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
PCFALTAENF	Grupos conforme falta de enfermeiros acima do P ₇₅ ou até ao P ₇₅ dos serviços de internamento do sector do profissional	1 – Falta de enfermeiros acima do P ₇₅ 0 – Falta de enfermeiros até ao P ₇₅	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição

NOTAÇÃO COMPUTAC. (NAME)	VARIÁVEL (LABEL)	VALORES/CÓDIGOS (VALUES)	TIPO VARIÁVEL (MEASURE)	IMPORTÂNCIA NA INVESTIGAÇÃO
MDTAXAOCUP	Grupos conforme taxa de ocupação do serviço acima da mediana ou até à mediana dos s. internamento do mesmo sector	1 – Taxa de ocupação no serviço do participante acima da mediana 0 – Taxa de ocupação no serviço do participante até à mediana	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
PCTAXAOCUP	Grupos conforme taxa de ocupação do serviço acima do P ₇₅ ou até ao P ₇₅ dos serviços de internamento do mesmo sector	1 – Taxa de ocupação no serviço do participante acima do P ₇₅ 0 – Taxa de ocupação no serviço do participante até ao P ₇₅	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
MDIDDOENTES	Grupos conforme a percentagem de doentes com 65 ou mais anos acima ou até à mediana dos s. de internamento do mesmo sector	1 – Percentagem de doentes com 65 anos ou mais no serviço do participante acima da mediana 0 – Percentagem de doentes com 65 anos ou mais no serviço do participante até à mediana	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
PCIDDOENTES	Grupos conforme a percentagem de doentes com 65 ou mais anos acima do P ₇₅ ou até ao P ₇₅ dos s. de internamento do mesmo sector	1 – Percentagem de doentes com 65 anos ou mais no serviço do participante acima do P ₇₅ 0 – Percentagem de doentes com 65 anos ou mais no serviço do participante até ao P ₇₅	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
TENF	Tempo de enfermagem	Em meses	Numérica	Independente De exposição
MDENF	Grupos de acordo com a mediana do tempo de enfermagem na população em estudo (experiência profissional)	1 – Tempo de enfermagem até à mediana da amostra 0 – Tempo de enfermagem acima da mediana da amostra	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição
HORTRAB	Horas de trabalho por semana	Em horas	Numérica	Independente De exposição
MDHORTRAB	Grupos de acordo com a mediana do número de horas de trabalho na população em estudo	1 – Nº de horas acima da mediana da amostra 0 – Nº de horas até á mediana da amostra	Cat. Nominal dicotómica	Independente De exposição

NOTAÇÃO COMPUTAC. (NAME)	VARIÁVEL (LABEL)	VALORES/CÓDIGOS (VALUES)	TIPO VARIÁVEL (MEASURE)	IMPORTÂNCIA NA INVESTIGAÇÃO
ATIVID	Actividade	1 – Prestação cuidados 0 – Gestão	Cat. Nominal dicotômica	Independente De exposição
TURN0	Trabalho por turnos	1 – Sim 0 – Não	Cat. Nominal dicotômica	Independente De exposição
ID	Idade	Em anos	Númerica	Independente Interferência
SX	Sexo	1 – M 0 – F	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
RC	Raça	1 – B 0 – Outras	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
VGRIP	Vacinação anterior da gripe	1 – Sim 0 – Não	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
VGRIP2006	Vacina gripe em 2006- 2007 (A/New Caledônia/20/99, A/Wisconsin/67/2005, B/Malaysia/2506/2004)	1-Sim 0-Não	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
FUMO	Hábitos tabágicos actuais	1 – Sim 0 – Não	Cat. Nominal dicotômica	
VITAM	Ingestão regular suplementos vitamínicos	1 – Diariamente 0 – Ocasionalmente ou nunca	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
IOGUR	Iogurtes	1 – Diariamente 0 – Ocasionalmente ou nunca	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
OPEIX	Óleo de peixe	1 – Diariamente 0 – Ocasionalmente ou nunca	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
AFISIC	Actividade física por semana	1-Sim 0-Não	Cat. Nominal dicotômica	Independete Interferência
AFISICCL	Actividade física por semana – divisão em classes	1 ≥ 3 2 – 1 ou 2 3 < 1	Cat. Ordinal em três classes	Independente Interferência
HORASONO	Horas de sono diárias	Em nº horas de sono por dia	Númerica	Independente Interferência
SONO	Horas de sono insuficientes	1 - < 7h de sono por dia 0 - ≥ 7h de sono por dia	Cat. Nominal dicotômica	Independente interferência
IMC	IMC	Peso (Kg) / altura ² (m)	Númerica	Independente Interferência
IMCCL	IMC em classes	1 - ≤ 18,4 2- 18,5 a 24,9 3- 25 a 29,9 4 ≥ 30	Cat. Ordinal em quatro classes	Independente Interferência

NOTAÇÃO COMPUTAC. (NAME)	VARIÁVEL (LABEL)	VALORES/CÓDIGOS (VALUES)	TIPO VARIÁVEL (MEASURE)	IMPORTÂNCIA NA INVESTIGAÇÃO
T_0AH_1	Título de ac AH_1 em T_0	Em UH	Numérica	Independente Interferência
T_0AH_140	Título de ac AH_1 em T_0 ≥ 40	1- ≥ 40 0- < 40	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
T_0AH_3	Título de ac AH_3 em T_0	Em UH	Numérica	Independente Interferência
T_0AH_340	Título de ac AH_3 em T_0 ≥ 40	1- ≥ 40 0- < 40	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
T_0BH	Título de ac BH em T_0	Em UH	Numérica	Independente Interferência
T_0BH40	Título de ac BH em $T_0 \geq 40$	1- ≥ 40 0- < 40	Cat. Nominal dicotômica	Independente Interferência
T_1AH_1	Título de ac AH_1 em T_1	Em UH	Numérica	Dependente (em T_1) Ind. Interferência (em T_6)
$T_1T_0AH_1$	Quociente do título de ac AH_1 em T_1 pelo título de ac AH_1 em T_0		Numérica	Dependente (em T_1) Ind. Interferência (em T_6)
T_1AH_3	Título de ac AH_3 em T_1	Em UH	Numérica	Dependente (em T_1) Ind. Interferência (em T_6)
$T_1T_0AH_3$	Quociente do título de ac AH_3 em T_1 pelo título de ac AH_3 em T_0		Numérica	Dependente (em T_1) Ind. Interferência (em T_6)
T_1BH	Título de ac BH em T_1	Em UH	Numérica	Dependente (em T_1) Ind. Interferência (em T_6)
T_1T_0BH	Quociente do título de ac BH em T_1 pelo título de ac BH em T_0		Numérica	Dependente (em T_1) Ind. Interferência (em T_6)
T_6AH_1	Título de ac AH_1 em T_6	Em UH	Numérica	Dependente (em T_6)
$T_1T_6AH_1$	Quociente do título de ac AH_1 em T_1 pelo título de ac AH_1 em T_6		Numérica	Dependente (em T_6)
T_6AH_3	Título de ac AH_3 em T_6	Em UH	Numérica	Dependente (em T_6)
$T_1T_6AH_3$	Quociente do título de ac AH_3 em T_1 pelo título de ac AH_3 em T_6		Numérica	Dependente (em T_6)
T_6BH	Título de ac BH em T_6	Em UH	Numérica	Dependente (em T_6)
T_1T_6BH	Quociente do título de ac BH em T_1 pelo título de ac BH em T_6		Numérica	Dependente (em T_6)

NOTAÇÃO COMPUTAC. (NAME)	VARIÁVEL (LABEL)	VALORES/CÓDIGOS (VALUES)	TIPO VARIÁVEL (MEASURE)	IMPORTÂNCIA NA INVESTIGAÇÃO
CASO AH ₁ T ₁	Caso AH ₁ em T ₁	1- T ₁ T ₀ AH ₁ <4 0- T ₁ T ₀ AH ₁ ≥4	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₁)
CASO AH ₃ T ₁	Caso AH ₃ em T ₁	1- T ₁ T ₀ AH ₃ <4 0- T ₁ T ₀ AH ₃ ≥4	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₁)
CASO BT ₁	Caso B em T ₁	1- T ₁ T ₀ BH<4 0- T ₁ T ₀ BH≥4	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₁)
CASO T ₁	Caso em T ₁	1 - CASO AH ₁ T ₁ =1 & CASO AH ₃ T ₁ & CASO BT ₁ 0 – Restantes casos	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₁)
CASOAH ₁ T ₆	Caso AH ₁ em T ₆	1- T ₁ T ₀ AH ₁ ≥4 & T ₁ T ₆ AH ₁ >1 0- T ₁ T ₀ AH ₁ ≥4 & T ₁ T ₆ AH ₁ =1	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₆)
CASOAH ₃ T ₆	Caso AH ₃ em T ₆	1- T ₁ T ₀ AH ₃ ≥4 & T ₁ T ₆ AH ₃ >1 0- T ₁ T ₀ AH ₃ ≥4 & T ₁ T ₆ AH ₃ =1	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₆)
CASOBT ₆	Caso B em T ₆	1- T ₁ T ₀ B≥4 & T ₁ T ₆ B>1 0- T ₁ T ₀ B≥4 & T ₁ T ₆ B=1	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₆)
CASOT ₆	Caso em T ₆	1 - CASOAH ₁ T ₆ / CASOAH ₃ T ₆ / CASOBT ₆ 0- Restantes casos	Cat. Nominal dicotômica	Dependente (em T ₆)